

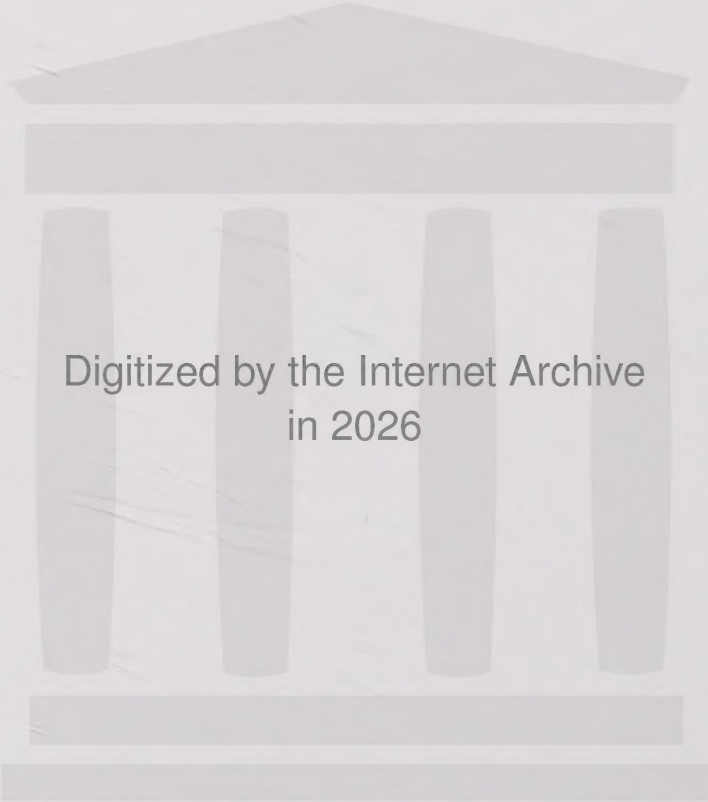
Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**EINFLUSS DER H₂-REZEPTOREN-ANTAGONISTEN
AUF INDIKATION UND VERFAHRENSWAHL
BEI DER REFLUXKRANKHEIT DER SPEISERÖHRE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von
THOMAS BRIXIUS
aus Düsseldorf

Mainz, 1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0099

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß der H₂-Rezeptoren-
Antagonisten auf Indikation und
Verfahrenswahl bei der Refluxkrankheit
der Speiseröhre

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Thomas Brixius
aus Düsseldorf

Mainz, 1985

Dekan Professor Dr. J. M i c h a e l i s

1. Gutachter : Professor Dr. M. R o t h m u n d

2. Gutachter : Priv.Doiz. J. G r ö n n i g e r

Tag der Promotion : 15. Oktober 1985

Meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
1. Konservative Therapie der Refluxkrankheit	6
1.1. Allgemeine Maßnahmen	6
1.2. Pharmakotherapie	7
1.2.1. Antazida	7
1.2.2. Refluxvermindernde Medikamente	8
1.2.3. Motilitätswirksame Medikamente	9
1.2.4. H ₂ -Rezeptoren-Antagonisten	12
2. Operative Therapie der Refluxkrankheit	15
2.1. Anatomische Rekonstruktion	15
2.2. Antirefluxplastiken	19
2.3. Vagotomie	23
2.4. Magenteilresektion	24
3. Fragestellung	26
4. Material und Methode	27
5. Ergebnisse	29
6. Diskussion	36
7. Zusammenfassung	46

Literaturverzeichnis I - VIII

Einleitung

Die Bedeutung des gastrooesophagealen Reflux als Ausgangspunkt der Symptomatik und als Ursache einer Oesophagitis mit einigen ihrer Folgen erkannte Allison(4) schon 1951. Da er seine Beobachtung auf dem Hintergrund der Hiatushernie interpretierte, wurde erst zirka zwanzig Jahre später nach einer großen Zahl von Untersuchungen die Krankheitsbezeichnung "Refluxkrankheit" geprägt. "Unter diesem Begriff wird jede pathologische Reaktion des Oesophagus - subjektiv wie objektiv - auf eine Aggression von refluierendem Gastrointestinalinhalt verstanden."(15) Die Krankheit kann sich äußern in: Schmerzen im Epigastrium, epigastrischem, retrosternalem und/oder pharyngealem Brennen; Regurgitation von Speisen und Aufstoßen von Luft; schmerzloser Behinderung (Dysphagie)- und Schmerzen beim Schlucken, aber auch in Nausea, Erbrechen, trockenem Mund, Singultus oder verstärktem Speichelfluß; in retrosternalem Engegefühl, Husten und Luftnot.(71) Bevor sich der Begriff der Refluxkrankheit durchzusetzen begann, wurden die Symptome der Hiatushernie zugeordnet oder in der Praxis mit der Gastritis oder der Ulkuskrankheit verwechselt.(36)

Bei der primären Refluxkrankheit, auf die sich diese Untersuchung bezieht, ist die Ursache der Störung letztlich unbekannt. "Entscheidendes pathogenetisches Prinzip der Refluxkrankheit ist die pathologisch verlängerte Kontaktzeit zwischen Regurgiat und Oesophagusschleimhaut."(92) Daß es zur Krankheit kommt und wie schwerwiegend diese ist, hängt von mehreren Faktoren ab:

- der Inkompetenz des unteren Oesophagus sphincters als wichtigste Voraussetzung für einen pathologischen Reflux,
- der oesophagealen Clearance - der Zeit, in der

sich die Speiseröhre von einer sie schädigenden Substanz selbst reinigen kann,

- der Zusammensetzung des Refluats; denn auch Gallensalze und alkalischer Pankreassaft mit und ohne Säure können schwere Schädigungen der Speiseröhrenschleimhaut verursachen und
- den im einzelnen noch wenig bekannten defensiven Abwehrfaktoren der Oesophagusschleimhaut.

Liegt bei einem Patienten der Verdacht auf Refluxkrankheit nahe, erhält man neben den anamnestischen Angaben durch radiologische Untersuchungen, Funktionstests und vor allem durch die Endoskopie weitere Aufschlüsse. Radiologische Untersuchungen sind am besten dazu geeignet, die anatomischen Verhältnisse des oberen Intestinaltraktes in der Übersicht darzustellen, geben Auskunft über Veränderungen beim Schluckakt und lassen grob orientierend einen gastrooesophagealen Reflux erkennen. Funktionstests, die entweder auf der Säure- oder der Druckmessung im Oesophagus oder im Verschlusssegment zwischen Magen und Speiseröhre beruhen, sind in differentialdiagnostisch nicht eindeutigen Fällen indiziert. Mit ihrer Hilfe läßt sich bei fortgeschrittener Refluxoesophagitis unter Umständen die Prognose abschätzen oder die Indikation zur Operation abstützen. Die Endoskopie ist die wichtigste Methode, oesophageale Symptome abzuklären.(91) Durch ihren Einsatz und die gleichzeitig durchgeführte Oesophagusbiopsie läßt sich eine Refluxkrankheit ohne Oesophagitis von der Refluxoesophagitis unterscheiden.(88) Letztere ist histologisch durch Hyperplasie der Basalzone, Verlängerung der Stromapapillen und leukozytärer Infiltration in die Lamina propria charakterisiert.(30, 49) Nach dem endoskopischen Bild läßt sich die Refluxoesophagitis in vier Stadien einteilen (siehe Tabelle 1).

Stadium endoskopisches Bild

I	eine einzige oder einzelne Erosion(en) der Oesophagusschleimhaut oberhalb des gastro-oesophagealen Übergangs, meist auf einer dorsalen Falte gelegen
II	konfluierende streifenförmige Erosionen
III	Erosionen umfassen den gesamten Umfang der Speiseröhre
IV	Komplikationen: Endobrachyoesophagus, Ulcus oesophagi (Übergangsulcus, Barrett-Ulcus), peptische Stenose

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Refluxoesophagitis nach Savary und Miller(68)

Der Leidensdruck der Patienten, die Möglichkeit der fortschreitenden Entzündung, die Komplikationen und Hinweise auf eine Entartungstendenz des Endobrachyoesophagus(73) erfordern eine frühzeitige und wirk-same Therapie der Refluxkrankheit. Der konser-vativen Therapie standen bis zur Einführung der H₂-Rezeptoren-Antagonisten wenig Möglichkeiten zur Verfügung, eine morphologisch sichtbare Veränderung der Oesophagusschleimhaut zur Abheilung zu bringen. Allgemeine Maßnahmen, Antazida und Gaviscon erwiesen sich als zu schwach wirksam. Metoclopramid und andere motilitätswirksame Medikamente sind mit einem relativ hohen Risiko von Nebenwirkungen belastet, sodaß sie nicht regelmäßig für die notwen-dige Langzeittherapie angewandt werden können.

Die Indikation zur operativen Therapie wurde früher bei der "symptomatischen Hiatushernie", zunehmend

aber aufgrund einer objektivierbaren Refluxkrankheit und Leidensdruck gestellt.(21) Das große Verfahrensspektrum der Operationen läßt sich nach zwei Grundprinzipien gliedern:

1. Das Prinzip der anatomischen Rekonstruktion: das sind Verfahren, die die normalen anatomischen Verhältnisse der Mageneingangsregion wieder herstellen wollen.
2. Das Prinzip der Antirefluxplastiken: das sind Operationen, die eine Stärkung oder Wiederherstellung der Funktion des Verschlussegments zwischen Magen und Speiseröhre durch Ventilbildung zum Inhalt haben.(78)

Seit der Einführung des Cimetidins 1977 steht der konservativen Therapie ein neues Wirkungsprinzip zur Verfügung. "Die spezifische Blockade von H_2 - Rezeptoren in der Magenschleimhaut durch Cimetidin hat sich innerhalb weniger Jahre als ein erfolgreiches Prinzip in der Behandlung peptischer Läsionen des oberen Gastrointestinaltraktes bewährt." (82) Bei dem Vergleich der Therapiestudien mit Cimetidin (8, 11, 34, 55, 63, 94) kommt Tytgat 1981 zu der Schlußfolgerung: "Nach den Ergebnissen der bisher vorliegenden Studien scheint Cimetidin einen bemerkenswerten Vorteil gegenüber Placebo bezüglich der Heilung oder Besserung der endoskopisch verifizierten Oesophagusläsionen zu bieten." (86) Und Wesdorp et al. formulieren in ihrer Studie: "Aufgrund seiner Wirksamkeit, seiner geringen Toxizität und niedrigen Nebenwirkungsrate erscheint Cimetidin als ein nützliches Medikament in der medikamentösen Therapie der Refluxoesophagitis und könnte in manchen Fällen eine wertvolle Alternative zum chirurgischen Eingriff sein." (94) Hier zeichnet sich die Tendenz ab, die Refluxkrankheit mit Hilfe der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten vermehrt konservativ zu behandeln. In dieser Arbeit wird der

Frage nachgegangen, ob die Einführung der H_2 -
Rezeptoren-Antagonisten Einfluß auf die Indikation
und Verfahrenswahl bei der Refluxkrankheit hatten.

1. KONSERVATIVE THERAPIE DER REFLUXKRANKHEIT

1.1. Allgemeine Maßnahmen

Die allgemeinen Maßnahmen, die heute empfohlen werden, stützen sich auf empirisch und experimentell gewonnenen Einsichten und derzeitige pathophysiologische Vorstellungen der Refluxkrankheit.

Siegrist et al.(71) kommen in ihrer Untersuchung zur Symptomatik der primären Refluxkrankheit zu der Erkenntnis: "Gewichtsverlust gehört ... zu den wichtigsten Prinzipien der Refluxtherapie." In ihrer Stichprobe waren 38 von 48 Patienten Übergewichtig. Sie nehmen einen kausalen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Refluxsymptomen an. Als weitere Maßnahmen, die darauf abzielen, alles zu vermeiden was vermehrten gastrooesophagealen Reflux erzeugt, kann den Patienten geraten werden: das Kopfteil ihres Bettes hochzustellen, keine zu enge Kleidung zu tragen, auf einen geregelten Stuhlgang zu achten und möglichst wenig Streß zu erleben.(16) Patienten mit Refluxkrankheit sollen sich fettarm und eiweißreich ernähren. Fett schwächt die Funktion des Verschlusssegments zwischen Magen und Speiseröhre, während von Proteinen eine Verstärkung des funktionalen Sphincters erwartet wird (43). Alkohol und Nikotin senken den Druck im unteren Oesophagussphincter (UOS) und sind daher verboten. Auch einige Medikamente, z. B. sogenannte anticholinergische "Spasmolytica" oder Calciumantagonisten sollten wegen ihrer drucksenkenden Wirkung auf den UOS Refluxkranken nicht verordnet werden. Wenn die Hauptmahlzeiten auf mehrere Einzelmahlzeiten - vielleicht sogar mit Verzicht auf das Abendessen - verteilt werden, können postprandiale Episoden mit Refluxbeschwerden und abendliche Provokation der Säureproduktion mit Häufung und Intensivierung nächtlicher Refluxphasen vermieden werden.(43) Da die Wirksamkeit der aufgezählten Maßnahmen streng

wissenschaftlich nicht erwiesen ist, muß ihr Einsatz mit jedem Patienten abgestimmt werden.

1.2. Pharmakotherapie

1.2.1. Antazida

Das wichtigste Wirkungsprinzip der Antazida ist die Säureneutralisation des Mageninhalts. Von untergeordneter Bedeutung ist ihre Fähigkeit, Pepsin und Gallensalze zu binden.(40) Als Nebenwirkung tritt bei Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat Obstipation auf; Magnesiumverbindungen wirken abführend. Aluminium verlangsamt die Magenentleerung und führt so über ein erhöhtes Magenvolumen zu erhöhter Wahrscheinlichkeit für gastrooesophagealen Reflux. Außerdem hemmen Aluminiumverbindungen die Phosphatresorption, was bei längerer Anwendung zu Phosphatmangelerscheinungen führen kann. Auf die Fähigkeit der Antazida, Medikamente z. B. Tetracyclin zu binden, ist zu achten. Vorsicht ist bei niereninsuffizienten Patienten geboten, weil bei ihnen die Kumulationsgefahr von Magnesium und Aluminium am größten ist. Calciumcarbonat kann eine anhaltend gesteigerte Säuresekretion verursachen (acid rebound). In seltenen Fällen kommt es bei diesem Antazidum zur Hypercalcämie mit Alkalose.(46, 48)

Obwohl bisher in keiner Doppelblindstudie mit Placebo der Einfluß der Antazida auf Besserung oder Abheilung der Refluxkrankheit erforscht wurde, lassen andere Untersuchungen die Tendenz erkennen, daß Antazida in erster Linie zur Besserung der akuten Symptome einzusetzen sind. Unter Antazidatherapie reduzieren sich die Phasen mit Schmerzen, stellten Stanciu et al.(85) fest, aber sie fanden weder eine anhaltende Besserung der Symptomatik der Refluxkrankheit noch eine Verminderung der Zahl der Refluxepisoden. Bei dem Vergleich zwischen konser-

vativer - bestehend aus allgemeinen Maßnahmen und Antazida - und operativer Therapie der Refluxkrankheit hatten 81% der operierten und 19% der konservativ behandelten Patienten ein gutes Ergebnis.(9) Diese Heilungsrate der konservativen Behandlung liegt im Bereich der Spontanheilungen.(84) Die Ergebnisse weiterer Studien(46) bestätigen, daß die Therapie der Refluxoesophagitis allein mit Antazida unzureichend ist.

1.2.2. Refluxvermindernde Medikamente

Eine Refluxminderung kann direkt erreicht werden, indem man die Refluxentstehung beeinflußt und indirekt, indem man die Schleimhautabwehr stärkt. Von Alginsäurepräparaten wird angenommen, daß sie in Anwesenheit von Magensäure ein kolloidales Gel bilden, das als Refluxbarriere vor der Kardia fungiert. Zusätzlich sollen sie im unteren Teil der Speiseröhre einen Schutzfilm erzeugen. Dieser Schutz der Schleimhaut durch Filmbildung soll auch die Wirkung von Wismutpräparaten sein, die nur an dieser Stelle erwähnt werden, da sie sich bei uns im Stadium der Erprobung befinden. Im Bereich von Schleimhautläsion geht Sucralfat mit Proteinen eine Bindung ein und erzeugt auf diese Weise einen Schutz vor aggressiven Substanzen. Als Nebenwirkung der Alginsäurepräparate, z. B. Gaviscon, ist die Natriumbelastung aufgrund des hohen Natriumanteils dieses Medikamentes bekannt. Außerdem können Zahnschäden auftreten. Von Sucralfat sind außer unspezifischen Erscheinungen wie z. B. Druck im Epigastrium und Übelkeit keine Nebenwirkungen bekannt.(58) In einer kontrollierten Studie(85) zeigte sich Gaviscon in Bezug auf die Verminderung der Zahl der Refluxepisoden der Antazidawirkung überlegen. Andere Studien(47) fanden keinen Unterschied zwischen einem wirksamen Antazidum und Gaviscon. In einer multizentrischen plazebo-kontrollierten Dop-

pelblindstudie (n=66) zeigten 72% der mit Sucralfat behandelten Patienten eine Abheilung der Reflux-oesophagitis und 14% eine Befundbesserung. In der Placebogruppe waren 40% Abheilungen und 20% Besserungen zu finden.(93) Da Sucralfat auch bei alkalischem Reflux wirksam ist, scheint es die Möglichkeiten der konservativen Therapie zu bereichern.

1.2.3. Motilitätswirksame Medikamente

Ausgehend von den derzeitigen pathophysiologischen Vorstellungen wird von den motilitätswirksamen Medikamenten erwartet, daß sie die Sphinkterfunktion des Verschlußsegments zwischen Magen und Speiseröhre verbessern, daß sie die Oesophagus-clearance erhöhen und daß sie - auch über die Beschleunigung der Magenentleerung - zur Abnahme des pathologischen gastrooesophagealen Reflux führen. Neben einer großen Anzahl von Substanzen, die die Motilität des Gastrointestinaltraktes beeinflussen, kommen für die Therapie der Refluxkrankheit im wesentlichen drei Substanzen bzw. Substanzgruppen in Frage:

1. Direkte Parasympathomimetica (Bethanechol, Carbachol, Methacholin)
2. Metoclopramid und sein Derivat Bromoprid
3. Domperidon

zu 1: Die Wirkung der Parasympathomimetica auf den Verlauf der Refluxkrankheit wird sehr unterschiedlich bewertet. Z.B. Farrell(31) und Mitarbeiter wiesen in ihrer Doppelblind-crossover-Studie mit Bethanechol eine signifikante Besserung der Refluxsymptomatik und Verminderung des Antazidaverbrauchs bei zwanzig Patienten nach. Dieser Erfolg

wurde weder endoskopisch noch histologisch kontrolliert. Demgegenüber konnten Saco et al.(67) keine statistisch signifikante Überlegenheit von Bethanechol über Antazida feststellen. Sie verglichen in ihrer Doppelblindstudie das klinische und endoskopische Erscheinungsbild der Refluxoesophagitis und die Ergebnisse der Oesophagusmanometrie bei 28 Patienten. Als Nebenwirkung sind mäßige Erhöhung der Stuhlfrequenz und evtl. geringfügige Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zu erwarten. Neben Stimulierung der Magensäure durch Bethanechol bleibt als weiterer Nachteil dieser Substanzgruppe die große Zahl der Kontraindikationen (chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, Prostatahypertrophie, Ulcus pepticum).(90)

zu 2: Metoclopramid (Paspertin) und sein Derivat Bromoprid (Cascapride, Viabene) steigern proportional zum basalen Druck den Verschußdruck im unteren Oesophagussphincter (UOS) und erhöhen die Oesophagusclearance.(90) Aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit mit Neuroleptika ist auch bei diesen Medikamenten mit zentralnervösen extrapyramidalen Nebenwirkungen zu rechnen. Sie stimulieren die Prolaktinsekretion, was zur Gynäkomastie führen kann. Diese Erscheinungen scheinen bei Bromoprid noch ausgeprägter zu sein. Therapiestudien zeigen, daß das therapeutische Prinzip dieser Medikamente einen guten Einfluß auf die Besserung der Refluxbeschwerden hat.(90, 59, 42) Aber bei 31 Patienten, die an einer Doppelblind-crossover-Studie mit Metoclopramid teilnahmen, konnte weder eine anhaltende Steigerung des UOS-Drucks nachgewiesen werden noch war der Antazidaverbrauch in der ersten Behandlungsphase niedriger als in der Kontrollgruppe mit Placebo.(59) Guslandi et al.(42) verglichen Metoclopramid mit Ranitidin, einem neuen H_2 -Rezeptoren-Antagonist. Beide Medikamente hatten eine günstige Wirkung auf die Symptomatik. Bezüglich der Ab-

heilung der Refluxkrankheit stellten sie bei histologischen und endoskopischen Kontrollen eine statistisch signifikante Überlegenheit des Ranitidins fest.

zu 3: Obwohl chemisch nicht verwandt, zeigt Domperidon (Motilium) vergleichbare therapeutische Wirkungen wie Metoclopramid.(90) In einer offenen Studie(38) besserten sich acht von zehn Patienten mit gastrooesophagealem Reflux. Dieser günstige symptomatische Einfluß von Domperidon wurde unter kontrollierten Bedingungen bestätigt.(37, 87) In der Studie von Valenzuela(87) wurden neun von zwölf Patienten aus der Domperidongruppe beschwerdefrei und keiner verschlechterte sich, während in der Placebogruppe einer von zehn Patienten beschwerdefrei wurde und zwei sich verschlechterten. Jedoch konnte in einer englischen Studie(13) keine Überlegenheit von Domperidon auf die Symptomatik festgestellt werden, wenn es einer Therapie bestehend aus Antazida und Gaviscon hinzugefügt wird. Eine indische Studie(57) zeigt, daß der symptomatische Effekt sich häufig schon innerhalb der zweiten Therapiewoche einstellt.

Als Nachteil motilitätswirksamer Medikamente neben den Kontraindikationen und Nebenwirkungen bleibt, daß die Tonuszunahme des UOS vom basalen Druck abhängt. Überspitzt formuliert versagen diese Medikamente dann, wenn sie zur Durchbrechung des circulus vitiosus (niedriger UOS-Druck → Reflux → Oesophagitis → Funktionseinbuße des UOS) am nötigsten gebraucht werden. Sollte sich in weiteren, besonders auch endoskopisch kontrollierten Studien die Wirksamkeit und therapeutische Breite von Domperidon bestätigen lassen, ist dieser Substanz der Vorzug zu geben.

1.2.4. H₂-Rezeptoren-Antagonisten

Die physiologische Kontrolle der Magensäureausschüttung wird hauptsächlich durch Histamin vermittelt, das von Mastzellen gebildet und freigesetzt wird. Es wirkt auf sogenannte H₂-Rezeptoren in den Belegzellen der Magenmucosa. Für H₂-Rezeptoren-Antagonisten wird ein kompetitiver Verdrängungsmechanismus am H₂-Rezeptor angenommen. Man beobachtet, daß durch diesen Mechanismus das Volumen und der Säure- und Pepsingehalt des Magensaftes reduziert werden.(86) Der therapeutische Nutzen dieser Medikamente bei der Refluxkrankheit der Speiseröhre beruht

1. auf der Veränderung der Zusammensetzung des Refluats und
2. auf der Verminderung des Volumens, das für den Reflux zur Verfügung steht.

Bisher werden zwei Substanzen eingesetzt: Cimetidin (Tagamet) und Ranitidin (Sostril, Zantic). Weitere Vertreter dieses Wirkungsprinzips befinden sich im Stadium der Erprobung. Im Juni 1977 wurde Cimetidin, der erste therapeutisch genutzte H₂-Rezeptoren-Antagonist, in der Bundesrepublik Deutschland eingeführt. Mit einer Ausnahme(19) konnte in allen placebokontrollierten Doppelblindstudien die statistisch signifikante Überlegenheit von Cimetidin in mindestens einem Aspekt der Therapie der Refluxoesophagitis belegt werden. Behar(8), Lepsien(55) und Powell-Jackson(63) z. B. beobachteten eine ausgeprägte Besserung der Refluxbeschwerden unter Cimetidin und bestätigten ihre Beobachtung durch den signifikant geringeren Antazidaverbrauch in der Cimetidingruppe. Neben diesem symptomatischen Effekt wird in der Studie nach Behar(8) bei den Cimetidin behandelten Patienten eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten von Beschwerden nach Säureperfusion festgestellt. Dies deutet auf eine

Abnahme der Schleimhautempfindlichkeit des Oesophagus hin. Bennett et al.(11) zeigten mit Hilfe der Langzeit-pH-Metrie, daß die Zahl der Reflux-episoden in der Cimetidingruppe reduziert waren. Ferguson et al.(34) untersuchten die Wirksamkeit von Cimetidin bei 20 Patienten mit Oesophagusstenose. "Insgesamt zeigte das endoskopische Erscheinungsbild der Oesophagitis, aber nicht der Grad der histopathologischen Veränderung eine signifikante Besserung während der Behandlung mit Cimetidin."(36) Cimetidin hatte keinen Einfluß auf die Oesophagusstenose.

Die Tendenz, daß H_2 -Rezeptoren-Antagonisten auch bei Refluxoesophagitis im Stadium IV wirksam sind, wird durch einen Bericht von Kothari et al.(51) bestätigt. Er beobachtete bei sieben Patienten mit einem Barrett-Ulcus, die er mit Cimetidin behandelte, eine vollständige Abheilung der Entzündungszeichen. Tytgat verglich sechs Studien, in denen eine Besserung der Refluxoesophagitis endoskopisch gesichert wurde. Insgesamt nahmen 255 Patienten daran teil; 137 von ihnen erhielten Cimetidin. Er kam zu dem Ergebnis, daß "der durchschnittlich Prozentsatz der geheilten oder gebesserten Patienten unter Cimetidin zwischen 30 und 82%, im Vergleich zu 0 - 56% unter Placebo"(86) schwankt. In ähnlicher Weise verglich er drei Studien, in denen eine Besserung histologisch gesichert wurde. 77 Patienten nahmen daran teil, 40 erhielten Cimetidin. "Der Prozentsatz geheilter oder gebesserter Patienten (betrug) 50 - 90%, im Vergleich zu 0 - 44% in der Placebo-gruppe."(86)

Die Ergebnisse aus Studien mit Ranitidin, in denen eine Besserung der Refluxoesophagitis endoskopisch gesichert wurde, sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Ranitidin wurde im Juli 1982 eingeführt und scheint

Autor	n	Ranitidin	Dosis (mg)	Dauer (Wochen)	geheilt/gebessert	
					Ranitidin	Placebo
Wesdorp(95)	36	19	300	6	78%	23%
Sherbaniuk(70)	73	34	300	6	61%	41%
Berstadt(12)	126	55	300	6	71%	31%
Goy(39)	35	17	300	6	88%	28%

Tabelle 2: Ranitidin-Refluxoesophagitis-
Endoskopiebefund

In einer offenen Studie nach Koelz(50), bei der 38 Patienten mit 2x150 mg Ranitidin behandelt wurden, waren nach sechs Wochen 20 von 38 Patienten, nach zwölf Wochen 26 von 33 Patienten geheilt, "insbesondere waren die Heilungsergebnisse bei Oesophagitis Grad IV (Heilung in 55%) praktisch gleich gut wie bei Oesophagitis Grad I-III (52%)".

Die therapeutischen Effekte der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten werden mit einem geringen Risiko von Nebenwirkungen erreicht. Cimetidin hemmt den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel in der Leber. Antiandrogene Eigenschaften, Hyperprolaktinämie und zentralnervöse Effekte wurden bei der Therapie mit Cimetidin in seltenen Fällen beobachtet.(83) Bisher sind bei der Behandlung mit Ranitidin nur unspezifische Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Durchfall oder Obstipation bekannt geworden. In keiner Studie mit H_2 -Rezeptor-Antagonisten mußte ein Patient wegen der aufgezählten Nebenwirkungen die Therapie abbrechen.

2. OPERATIVE THERAPIE DER REFLUXKRANKHEIT

Vor allem zwei Operationsprinzipien kommen bei der Refluxkrankheit zur Anwendung: das Prinzip der anatomischen Rekonstruktion und das Prinzip der Antirefluxplastiken. Darüber hinaus ist ein positiver therapeutischer Effekt in erster Linie aufgrund der Säurehemmung für die Vagotomie und die verschiedenen Formen der Magenteilresektion zu erwarten.

2.1. Anatomische Rekonstruktion

Das Prinzip der anatomischen Rekonstruktion leitet sich von der operativen Korrektur der Hiatushernien ab und bedeutet den Versuch, die normalen anatomischen Verhältnisse am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen entweder wieder herzustellen oder nachzubilden. Die zahlreichen Operationsformen lassen sich in drei Grundformen gliedern:

- a) Hiatusplastiken
- b) Gastropexien
- c) Antirefluxoperationen.

zu a) Indem der Bruchsack reponiert und die Bruchpforte verschlossen wird, findet bei den Hiatusplastiken eine Übertragung des Operationsprinzips der äußeren Hernien auf die Hiatushernie statt. Die Besonderheiten der verschiedenen Verfahren sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Operations- verfahren	operativer Zugang	Besonderheiten
Operation nach <u>Allison</u>	Thorakotomie	Darstellung des Bruchsackes. Zusätzliche Inzision des Zwerchfells zur Reposition der Hernie. Einengung des Hiatus oesophageus von thorakal.
Operation nach <u>Sweet</u>	Thorakotomie	Darstellung des Bruchsackes. Auffaltung des Magenfundus durch radiäre Nahtreihen. Re- position der Hernie. Verschluss des Hiatus von dorsolateral.
Abdominale Pfeilernaht nach <u>Welch</u>	Oberbauchme- dianschnitt	Darstellung der Kardiaregion. Reposition der Gleithernie. Zirkuläre Mobilisation des di- stalen Oesophagus. Die Zwerch- felpfeiler werden von dorso- lateral vernäht.
Herniorrhaphie nach <u>Harring- ton/Madden</u>	Oberbauchme- dianschnitt	Reposition der Gleithernie ohne Lösung der gesamten Cirkumferenz der Kardia. Ein- engung des Hiatus von vorne links. Sicherung dieser Naht- reihe durch Fixation einer Fun- dusmanschette über der Naht.

Tabelle 3: Übersicht der Hiatusplastiken (4,41)

Es liegen weder endoskopisch noch histologisch kontrollierte Untersuchungen vor, die die Wirksamkeit dieser Operationsverfahren bei der Refluxkrankheit belegen könnten. Nur die Operation von Allison fand weitere Vorbereitung. Bei einer Rückschau über einen Zeitraum von zwanzig Jahren fand Allison bei 421 Patienten, die nach seiner Methode operiert und später auf die gleiche Weise wie vor der Operation radiologisch nachuntersucht wurden, daß die Hiatushernie und/oder gastrooesophagealer Reflux in 49% wieder auftraten. (3) "Wegen hoher Rezidivraten und fehlender Antirefluxwirksamkeit scheiden diese Operationsverfahren heute bei der Behandlung der Refluxkrankheit aus." (41)

zu b) Durch Befestigung von Magenanteilen, weist an

der vorderen Bauchwand, soll bei den Gastropexien das erneute Hochgleiten nach Einengung des Hiatusschlitzes verhindert werden. Die unterschiedlichen Verfahren lassen sich in zwei Prinzipien zusammenfassen: der Gastropexie nach Nissen und der Gastropexia anterior geniculata nach Boerema. Bei ersterer wird unter dem Zug, der zur Reponierung der Hernie nach Mobilisierung und Umschlingung der Kardia benötigt wird, die große Krümmung an der vorderen Bauchwand fixiert. Erst zusätzlich wird die kleine Krümmung von der Kardia bis zum Angulus am parietalen Peritoneum rechts vom Oberbauchschnitt befestigt. Demgegenüber wird bei letzterer die kleine Krümmung pexiert und zusätzlich die Kardia und u.U. ein Teil des abdominalen Oesophagus an der lateralen Bauchwand fixiert. Dadurch wird der Übergang zwischen Speiseröhre und Magen abgewinkelt.(41)

Wie die Hiatusplastiken werden die reinen Gastropexien zur Therapie der Refluxkrankheit heute nicht mehr angewandt. Ihre Wirksamkeit wurde nicht erwiesen.(60) Wenn heute noch eine Gastropexie durchgeführt wird, dann in Kombination mit anderen Verfahren zur Therapie der Refluxkrankheit, z.B. der selektiven proximalen Vagotomie.(41)

zu c) Indem sie nicht nur die axiale Hiatusgleithernie beseitigen, sondern auch Strukturen zur Verminderung des gastrooesophagealen Reflux rekonstruieren oder operativ unterstützen, berücksichtigen die Antirefluxoperationen die heutigen pathophysiologischen Vorstellungen der Refluxkrankheit.

Wie bei der Operation nach Harrington und Madden wird bei der "Fundophrenicopexie und Hiatusschlitz-einengung" nach Höhle und Kümmerle die Kardiaregion von einem Oberbauchmedianschnitt dargestellt und die Hernie reponiert, ohne die Kardia zu mobilisieren oder den Bruchsack zu eröffnen. Der Hiatus-

schlitz wird ventral von der Speiseröhre so eingengt, daß er für einen Finger noch eingängig bleibt. Abschließend fixiert man den Magenfundus bogenförmig am Zwerchfellunterrand, unmittelbar neben der Oesophaguseinmündung beginnend.(52)

Die Operation von Lortat-Jacob unterscheidet sie hiervon, indem der untere Oesophagus zirkulär mobilisiert und der Hiatus oesophageus durch eine hintere Pfeilernaht eingengt wird. Zum Schluß pexiert man den Magenfundus sowohl am abdominalen Oesophagus als auch mit der Fornixkuppel am Zwerchfell. Mit der Beseitigung der axialen Gleithernie wird der unterste Abschnitt der Speiseröhre in den Bauchraum zurückverlagert und die Längsspannung des Oesophagus wieder hergestellt. Weiterhin wird der His-Winkel rekonstruiert bzw. überkorrigiert. Schließlich und vor allem wird eine mechanische Ventilfunktion zwischen Magen und Speiseröhre geschaffen, die mit einer postoperativen manometrisch nachweisbaren Hochdruckzone übereinstimmt.(35,44,52) In einer retrospektiven Studie wurden 48 Patienten, die sich einer "Fundophrenicopexie und Hiatusschlitzeinengung" unterzogen hatten, nachuntersucht.(41) Etwa 90% der Patienten fühlten sich durch die Operation soweit gebessert, daß sie das Resultat als befriedigend empfanden und sich in gleicher Situation nochmals operieren lassen würden. Bei 78% der Patienten ließ sich endoskopisch und bei 79% der Patienten histologisch keine Oesophagitis mehr nachweisen. Daß eine postoperativ manometrisch nachweisbare Hochdruckzone geschaffen wird(35,52), ließ sich bestätigen. Beschwerden traten bei ca. 20% der Patienten wieder auf. Ebenfalls bei ca. 20% der Patienten ließ sich postoperativ endoskopisch und histologisch eine Refluxoesophagitis nachweisen.

Verglichen mit der Operation nach Lortat-Jacob und den Antirefluxplastiken ist bei der Fundophrenico-

pexie eine Mobilisation des Oesophagus nicht notwendig. "Damit wird die Gefahr einer Perforation vermieden. Auf Skelettierung im Kardiabereich oder an der kleinen Kurvatur wird verzichtet und damit das Risiko einer Vagusläsion und eines Denervierungssyndroms ausgeschaltet." (52)

Gefährdete Nähte zwischen Magenfundus und abdominalem Teil der Speiseröhre - einem Gebiet, indem sich bei der Refluxkrankheit häufig Begleitentzündungen abspielen - werden bei der Fundophrenicopexie nicht angelegt. Incarcerationen wurden bis heute nicht beobachtet. Dafür ist bei diesem Verfahren das Risiko, daß die Refluxkrankheit wieder auftritt, größer als bei der Fundoplikatio.

2.2. Antirefluxplastiken

Die unter dem Sammelbegriff "Antirefluxplastiken" zusammengefaßten Operationen zeichnen sich dadurch aus, daß der unterste Teil der Speiseröhre ganz oder teilweise von einer Manschette, meist aus Magenfundusanteilen, umschlossen wird. Es soll 1. eine Ventilbildung am Übergang zwischen Magen und Oesophagus erreicht und 2. der inkompetente UOS durch die Manschette ersetzt werden. Nach der Art der Ventilbildung werden die verschiedenen Verfahren unterschieden:

Fundoplikatio nach Nissen: Die Manschette wird aus je einer Magenfundusfalte aus Vorder- und Hinterwand gebildet. Im Bereich der kleinen Kurvatur werden die Falten um den unteren Teil der Speiseröhre zusammengenäht.

Fundoplikatio in Vorderwandtechnik nach Rossetti: Eine Magenfundusfalte nur aus der Vorderwand umschlingt den mobilisierten intraabdominalen Oesophagus ganz.

Fundoplastik nach Hill: Nach Reposition der Hiatushernie werden die Bruchsackränder incidiert und

eine vordere Fundoplikatio gebildet, wobei Nähte den Bruchsackrand und die präaortale Fascie mitfassen. Abschließend wird die Fundusmanschette im Sinn einer hinteren Gastropexie am Zwerchfell befestigt. Gastroplastik nach Collis: Der Magen wird so eingeschnitten, daß eine intraabdominale Verlängerung der Speiseröhre aus Magenanteilen und ein künstlich geschaffener His-Winkel resultieren. Die dabei ebenfalls gebildete Funduszunge wird abschließend so am Zwerchfell fixiert, daß eine Fundoplikatio um den als Oesophagusverlängerung geschaffenen Magenschlauch resultiert.

Sog. "Mark IV"-Operation nach Belsey: Nach Thorakotomie wird der Magenfundus durch radiäre Nahtreihen in Längsrichtung der Speiseröhre gefaßt. Zur Klappenbildung faltet man den Magenfundus auf und befestigt die Falte so um den Oesophagus, daß dieser teleskopartig eingesenkt wird. Nach Reposition der Hernie wird das Zwerchfell von thorakal her verschlossen.

Silikonprothese nach Angelchik: Nach geringfügiger Mobilisierung des terminalen Oesophagus wird die bandförmige Prothese um den intraabdominalen Teil der Speiseröhre gelegt und durch Bänder an ihrer Vorderseite verknüpft.

Von diesen Verfahren haben die Operationen nach Nissen, Rossetti, Belsey und Hill eine weite Verbreitung gefunden. Schon aus theoretischen Gründen ist die Indikation für die Operation nach Collis eingeschränkt, da hierbei operativ ein Endobrachyoesophagus aus Magenanteilen geschaffen wird, der zu den Komplikationen der Refluxkrankheit zählt. (69) Die Silikonprothese ist eine neue Methode, über deren Wirkungsmechanismus und Effektivität wenig bekannt ist.

Im Tierexperiment wurde versucht, den Wirkungsmechanismus der Fundoplikatio zu erforschen. Ergebnisse dieser Arbeit sind

1. daß die Fundoplikatio ein wirksames Verfahren

ist, den gastrooesophagealen Reflux zu verhindern,
 2. die Fundusmanschette eine manometrisch nachweisbare eigene Druckzone aufbaut und
 3. daß die Manschette aus kardianaher Fundusvorderwand gebildet werden muß, da nur dieser Bereich ähnliche Reaktionen auf hormonelle Reize zeigt wie das oesophageale Verschlußsegment.(74) Neben dieser Eigenfunktion der Manschette scheinen mechanische Faktoren für die Wirksamkeit der Fundoplikatio verantwortlich zu sein. Bei Druckerhöhung im Magen soll die Manschette wie ein Ventil wirken, das den Oesophagus abschließt und Reflux verhindert.(75) Klinische Studien lassen mit etwa 80%iger Wahrscheinlichkeit ein gutes Ergebnis einer Fundoplikatio erwarten. Die postoperative Morbidität liegt etwa bei 15% (siehe Tabelle 4).

Autor	n	klinisch gutes Ergebnis(%)	Reflux-Rezidiv (%)
Bushkin(23)			
1977	165	79	10
Polk(62)			
1976	312	86	4
Rossetti(65)			
1972	590	87	8
Siewert(77)			
1974	50	90	2
Siewert(78)			
1977	116	89	7

Tabelle 4: Klinische Ergebnisse der Fundoplikatio

"Gleich gute Ergebnisse werden in der Literatur auch für die Verfahren nach Belsey und Hill angegeben."(77) Nachuntersuchungen zeigen, daß bei diesen Operationsverfahren eine manometrisch nachweisbare Hochdruckzone geschaffen wird, deren Druck statistisch signifikant über den Ausgangswerten liegt.(9,26,32,53,56,78) Eine prospektive Studie von DeMeester et al.(25) bestätigte tierexperimentelle Befunde(54), daß für die Fundoplikatio die

besten, für die Operation nach Belsey weniger gute und für die Operation nach Hill die schlechtesten Ergebnisse zu erwarten sind. Mit der Möglichkeit typischer Nebenwirkungen wie dem "Nicht-aufstoßen-können", einem Vollegefühl im Oberbauch, besonders nach den Mahlzeiten und der Unterdrückung auch des physiologischen Reflux muß gerechnet werden.

Darüber hinaus können besonders bei operations-technischen Fehlern seltene, aber zum Teil schwerwiegende Komplikationen eintreten: wie bei allen Eingriffen an der Kardia besteht die Gefahr, die Speiseröhre zu perforieren.(60) Milzverletzungen sind z.B. durch Zug am Magenfundus leicht möglich und zwingen zur Splenektomie.(62) Dysphagie wegen zu enger Manschette und Superkontinenz des UOS lassen sich meist durch Bougierung therapieren. Wahrscheinlich im Zusammenhang mit operativer Beeinträchtigung der Mageninnervation kommt es zu übermäßiger Luftfüllung des Magens ("gas bloat"). Denervationserscheinungen gehen darüber hinaus mit Motilitätsstörungen des Intestinaltraktes, röntgenologisch sichtbarer Magendilatation und seltenen stasebedingten Ulcera ventriculi einher.(78)

Weiterhin, überwiegend auch im Zusammenhang mit Durchtrennung von Vagusästen, tritt das sog. Teleskopphänomen ein. Dabei rutscht der untere Teil der Speiseröhre aus der Magenscheide nach kranial, die Refluxbarriere wird durchlässig und Dysphagie tritt auch wegen Einklemmung des oberen Teils des Magens auf.(80) Refluxrezidive infolge Auflösung der Manschettennähte sind selten, aber möglich. Selten werden auch Incarcerationen wohl aufgrund zu enger Manschette beobachtet.(60) Bei den Antirefluxplastiken ist die postoperative Diagnose einer axialen Hiatusgleithernie nicht in jedem Fall als Rezidiv zu werten; denn z. B. bei der Fundoplikatio wird auf die Lage der Kardia wenig Rücksicht genommen. Genaueste Beachtung des Verlaufs des Nervus vagus,

betont lockeres Anlegen der Manschette und sorgfältige Operationstechnik eines erfahrenen Chirurgen senken die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen.(75)

2.3. Vagotomie

Unter Vagotomie wird allgemein die operative Durchtrennung des Nervus vagus oder seiner Äste verstanden. Je nach Höhe des Eingriffs unterscheidet man drei Verfahren: bei der "trunculären Vagotomie" wird etwa in der Höhe des Zwerchfells der vordere und hintere Stamm des Nervus vagus unterbrochen. Die "selektiv-gastrale Vagotomie" trennt den gesamten Magen von seiner vagalen Innervation ab. Bei der "selektiv-proximalen Vagotomie" wird nur die Vagusinnervation der säureproduzierenden proximalen Magenabschnitte unterbrochen.

Therapeutisches Prinzip der Vagotomie ist die Eindämmung der aggressiven Faktoren bei der Refluxkrankheit der Speiseröhre, indem die Säure- und Pepsinsekretion wirksam vermindert wird.

Nebenwirkungen richten sich in etwa nach der Höhe des Eingriffs.(33) Bei der trunculären Vagotomie wird nicht nur der Magen, sondern es werden auch alle vom Nervus vagus versorgten Oberbauchorgane denerviert. Dies kann zum Dumping-Syndrom und zu Diarrhoen führen. Bei der "selektiv-gastralen Vagotomie" wird der Magen ganz denerviert, was sowohl seine sekretorische wie seine motorische Funktion beeinflusst. Die aus diesem Grund bei dieser wie bei der "trunculären Vagotomie" entstehende schwere Entleerungsstörung des Magens zwingt zu einem ableitenden Eingriff am Magenpförtner. Je nachdem, wie groß der durch diese Operation hervorgerufene duodenogastrische Reflux ist, kann es bei fortbestehendem gastrooesophagealem Reflux zu einer

schweren Oesophagitis kommen.(7) Die "selektiv-proximale Vagotomie" gilt als Verfahren der Wahl in Kombination mit einer den gastrooesophagealen Reflux verhütenden Operation. Durch Schonung der Antruminnervation bleibt bei der überwiegenden Zahl der Patienten eine schwere Motilitätsstörung aus, was den Eingriff am Magenausgang meistens überflüssig macht. Siewert et al.(80) beobachteten, daß bei Kombination von proximaler-selektiver Vagotomie und Fundoplikatio das sog. Teleskopphänomen mit einer Häufigkeit von 20% (3 von 14 kombinierten Operationen) auftrat, im Vergleich zu 1,2% bei alleiniger Fundoplikatio (1 von 83 Operationen). In einer retrospektiven Studie von Vansant und Baker(89) wurden bei 152 Patienten, die sich einer Operation nach Hill ohne Vagotomie unterzogen, nach drei Monaten noch bei 1% der Patienten Symptome beobachtet, im Vergleich zu 26% der 159 Patienten, die sich einem kombinierten Eingriff unterzogen.

Diese Beobachtungen schränken die Anwendung der Vagotomie auf Patienten ein, bei denen präoperativ eine Refluxoesophagitis und ein Ulcus duodeni diagnostiziert wurde.(60,65)

2.4. Magenteilresektion

Wie bei der Vagotomie ist das wichtigste Ziel der Magenteilresektion im Rahmen der Refluxkrankheit die Beeinflussung der Zusammensetzung des Regurgiat. Die Verfahren der Resektion des distalen Magenabschnitts, die hier von Bedeutung sind, unterscheiden sich durch die Art der Wiederherstellung der Passage zwischen Magen und Dünndarm und der damit verbundenen Schlingenführung (siehe Tabelle 5).

Autor	Besonderheiten der Anastomose
Billroth I	Anastomose des Restmagens mit dem Duodenum
Billroth II	blindendendes Duodenum und Anastomose des Restmagens mit dem Jejunum
Braun-Entero-anastomose	Anastomose des Restmagens mit dem Jejunum und einer verlängerten blinden Schlinge aus Duodenum und Jejunum mit zusätzlicher Seit-zu-Seit Jejunojejunostomie
Roux-Y-Ab- leitung	Anastomose des Restmagens mit dem Jejunum. Mindestens 40 cm distal dieser Verbindung End-zu-Seite Jejunojejunostomie mit der blinden Schlinge

Tabelle 5: Modifikationen der distalen Magenresektion (72)

Wie sicher die verschiedenen Verfahren den duodeno-gastrischen Reflux verhindern, unterscheidet sie in ihrer Anwendbarkeit auf die Refluxkrankheit der Speiseröhre. Die Roux-Y-Ableitung ist aus diesem Grund am ehesten zu erwägen.(72) Aber auch bei diesem Verfahren wird die therapeutisch erwünschte Senkung der aggressiven Faktoren mit Ausschaltung des duodeno-gastrischen Reflux mit der Gefahr von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen erreicht. An erster Stelle ist hier wohl die Möglichkeit, daß sich nach einer Latenzzeit ein Magenstumpfkarcinom entwickelt, zu nennen. Eine postoperativ entstandene atrophische Gastritis wird unter anderem dafür verantwortlich gemacht.(28) Nahrungsabhängige Beschwerden treten in Form eines Früh-Dumping oder einer durch die Nahrung bewirkten reaktiven Hypoglykämie (Spät-Dumping) auf. Durchfälle sind häufig, insbesondere auch bei Roux-Y-Ableitung, wahrscheinlich infolge des Galleabflusses tief in den Dünndarm.(82) Wegen des risikoreichen Eingriffs, wegen der Gefahr von bedrohlichen Nebenwirkungen und weil der Druck im unteren Oesophagussphincter unverändert bleibt, ist die Magenteilresektion ein Verfahren der letzten Wahl.(27,28)

3. FRAGESTELLUNG

- 3.1. Hat die Einführung der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten zu einer Änderung der Operationsindikation bei der Refluxkrankheit der Speiseröhre geführt?
- 3.2. Ist ein Einfluß der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten auf die Verfahrenswahl festzustellen?
- 3.3. Gibt es andere Parameter mit Einfluß auf die Indikation und Verfahrenswahl zur Operation bei der Refluxkrankheit?

4. MATERIAL UND METHODE

"Refluxkrankheit der Speiseröhre" ist ein neuer Krankheitsbegriff, der sich erst in den letzten zehn Jahren durchsetzte. Noch zu Anfang der 70er Jahre wurde die Hiatushernie als krankhafte Veränderung angesehen und behandelt.

Im "Antrag zur Durchführung einer Fallzusammenstellung aus den Daten der klinischen Basisdokumentation" wurde dies berücksichtigt, indem aus dem Krankengut der chirurgischen Poliklinik der Mainzer Universitätskliniken die Daten der Patienten mit den Diagnosen Refluxkrankheit der Speiseröhre, Refluxoesophagitis, Hiatushernie, Hiatusgleithernie und Paraoesophagealhernie für die Aufnahmejahrgänge 1970 bis 1983 angefordert wurden. Der Computerauszug des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz enthielt die Daten von insgesamt 671 Patienten, die sich wie folgt verteilten:

Oesophagusentzündung, Oesophagitis	25
chronische Oesophagitis	5
Refluxoesophagitis	125
Zwerchfellhernie, nicht eingeklemmt	18
Hiatushernie ohne Einklemmung o.u.A	320
gleitende Hiatushernie	111
Paraoesophagealhernie	55
Zwerchfellhernie, eingeklemmt	5
Hiatushernie, eingeklemmt	7
	671

Der Aufstellung ist zu entnehmen, daß die Refluxkrankheit der Speiseröhre als Überbegriff nicht in der Dokumentation erfaßt ist. Die ausgedruckten Daten der Patienten enthielten folgende Informationen:

die Aufnahmeummer,
den Aufnahmejahrgang,
das Geschlecht,
das Geburtsdatum,
eine Kennzahl für den Namen,
das Alter,
die Verweildauer in der Klinik,
die Aufnahmeart,
den Aufnahmeanlaß und
die Entlassungsdiagnose in verschlüsselter Form.

Zur Bearbeitung der Fragestellungen wurden nur die Patienten herangezogen, bei denen eine der aufgezählten Krankheiten als Erstdiagnose angegeben war. Auf diese Weise reduzierte sich der Stichprobenumfang auf 395 Fälle. Es mußten anhand der Daten des Computerauszugs im Archiv der chirurgischen Poliklinik die Akten der Patienten herausgesucht werden, um vor allem mit Hilfe der Arztbriefe entscheiden zu können, ob im Einzelfall und nach welcher Methode operiert wurde und, sofern dies aus den Angaben hervorging, ob die Indikation zur Operation aufgrund der Refluxkrankheit der Speiseröhre gestellt wurde. Die Zusammenstellung der Ergebnisse, nach Aufnahmejahrgängen aufgeteilt, geschah in Form von Histiogrammen, in denen die Zahlen, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Hiatushernie als Synonym für die Refluxkrankheit beziehen, von den Daten, die auf die Paraesophagealhernie hinweisen, klar voneinander abgegrenzt sind.

5. ERGEBNISSE

Von den 671 Fällen, die das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation unter einer der aufgeführten Diagnosen finden konnte, blieben 395 Patienten, die einer dieser Krankheiten als Erstdiagnose hatten. Wie sich in den Jahren 1970 bis 1983 diese Patienten mit den Erstdiagnosen verteilen, geht aus Abbildung 1 hervor. Von den 395 Patienten wurden 281 operiert. In Abbildung 1 hat jede Säule der einzelnen Jahrgänge eine Stufe. Eine Säule als Ganzes zeigt die Zahl der Patienten, die in dem betreffenden Jahr wegen einer der aufgezählten Krankheiten in die chirurgische Poliklinik der Universitätskliniken Mainz aufgenommen wurde. Oberhalb der Stufe läßt sich die Zahl der Patienten ablesen, die in diesem Jahrgang nicht operiert wurden. Die Häufigkeit der Aufnahme in die Klinik

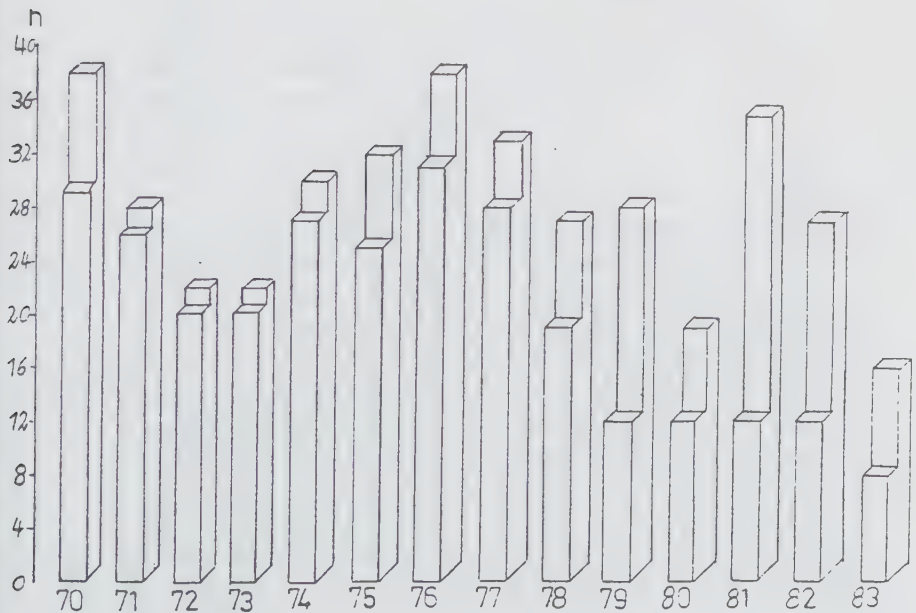


Abbildung 1: Erstdiagnosen (n=395)

schwankt zwar in weiten Grenzen, jedoch es zeigt sich keine Tendenz. Aber es läßt sich erkennen, daß ab 1979 der Anteil der Patienten, die nicht operiert wurden, zunimmt.

Diesen Ergebnissen stehen in Abbildung 2 die Fälle gegenüber, die operiert wurden. Daß die Operationshäufigkeit unter den aufgeführten Diagnosen seit 1977 abgenommen hat, in den Jahren 1979 bis 1982 auf gleichbleibend niedrigem Niveau geblieben ist und 1983 noch weiter rückläufig war, läßt sich aus der Darstellung der Ergebnisse unschwer erkennen. Auch diese Säulen weisen eine Stufe auf. Oberhalb der Stufe läßt sich der Anteil der operierten Patienten mit den Diagnosen "Paraesophagealhernie", "Zwerchfellhernie, eingeklemmt" und "Hiatushernie, eingeklemmt" ablesen.

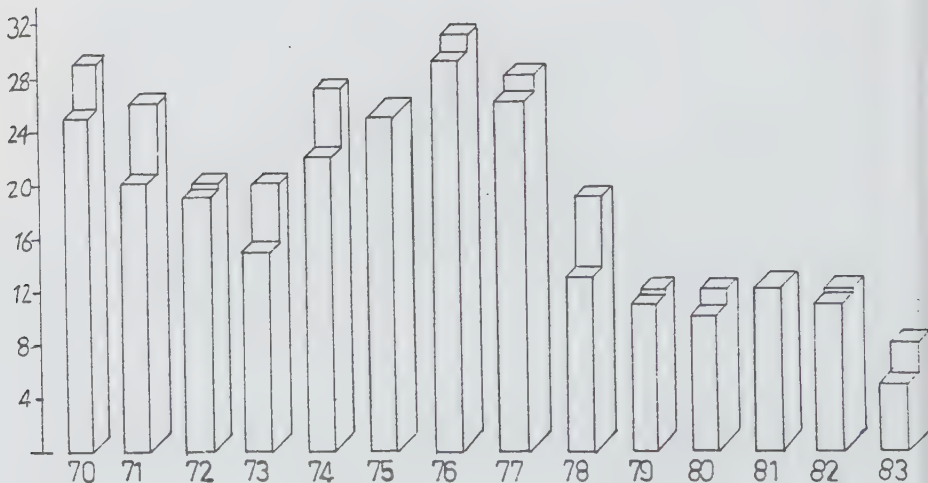


Abbildung 2: Operationen (n=281)

Im folgenden Treppendiagramm (Abbildung 3) sind die Zahlen der einzelnen Diagnosen für jedes Jahr aufgeschlüsselt. Den zahlenmäßig größten Anteil im Ergebnis dieser Untersuchung haben die Diagnosen "Hiatushernie ohne Einklemmung, ohne nähere Angaben"(4) und "gleitende Hiatushernie"(5). Die unterschiedliche Verteilung in den einzelnen Jahren in Rechnung gestellt, lassen die Zahlen dieser beiden Krankheitsbezeichnungen schon erkennen, daß ab 1978 unter diesen Diagnosen erheblich seltener operiert wurde. Andererseits fällt auf, daß die Diagnose "Refluxoesophagitis" seit 1977 häufiger gestellt und eine Indikation zur Operation wurde. Daß sie nicht erst während des Untersuchungszeitraums in den Katalog der möglichen Diagnosen aufgenommen wurde, beweist die Beobachtung, daß sie schon 1973 als Zweitdiagnose im Untersuchungsmaterial auftaucht. Die Zunahme der Zahlen zur "Refluxoesophagitis" zeigt, daß sich die pathogenetischen Vorstellungen, daß der pathologische Reflux und zusätzliche Faktoren und nicht die axiale Gleithernie für die Krankheit verantwortlich sind, durchzusetzen begonnen haben. Abbildung 4 zeigt diese Entwicklung in der Übersicht.

Das Treppendiagramm läßt auch die Verteilung der Krankheitsbilder, die mit der Paraoesophagealhernie zusammenhängen, erkennen. Es handelt sich um seltene Diagnosen, die etwa mit gleicher Häufigkeit auftreten und in den meisten Fällen zur Operation zwingen. Ihr Einfluß auf das Gesamtergebnis der Arbeit ist gering. Aber um zusammenfassend die Ergebnisse darzustellen, sind die Krankheitsbilder in Abbildung 5 klar voneinander abgegrenzt gezeichnet.

1. Oesophagitis
2. Zwerchfellhernie, nicht eingeklemmt
3. Refluxoesophagitis
4. Hiatushernie, ohne Einklemmung o.n.A.
5. gleitende Hiatushernie
6. Paraesophagealhernie
7. Zwerchfellhernie, eingeklemmt
8. Hiatushernie, eingeklemmt

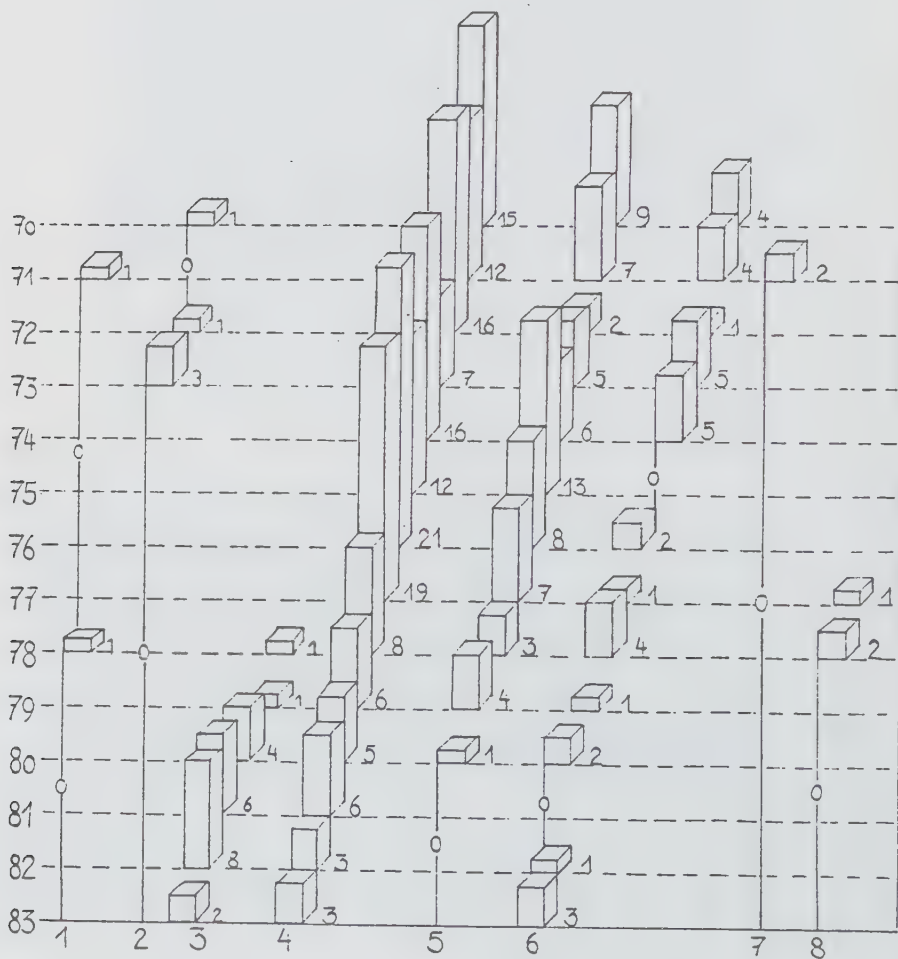


Abbildung 3

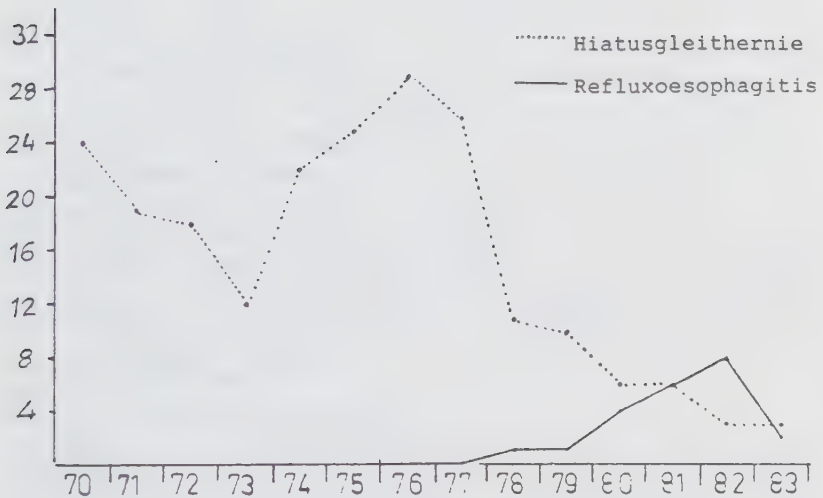
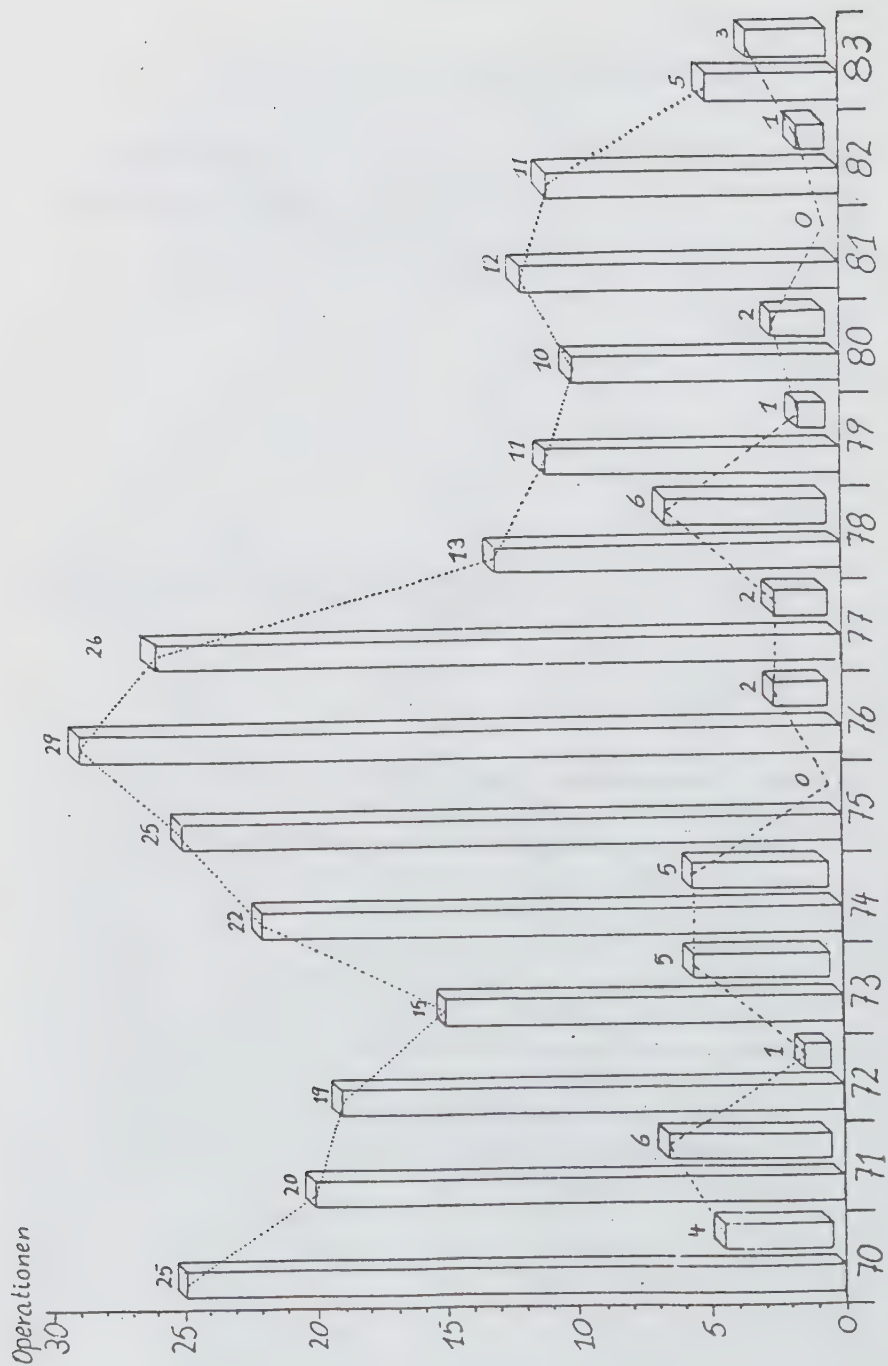


Abbildung 4

Zwei Operationsverfahren werden zur Therapie der Refluxkrankheit bevorzugt angewandt: die anatomischen Rekonstruktionen und die Fundoplikatio. Von den 281 Fällen, die operiert wurden, ließen sich 269 Fälle einem der beiden Verfahren zuordnen. 233 Patienten (83%) wurden im Sinn einer anatomischen Rekonstruktion, 36 Patienten (13%) im Sinn einer Fundoplikatio operiert. In 12 Fällen (4%) war entweder nach den Unterlagen nicht zu entscheiden, nach welcher Methode operiert wurde, oder sie wurden nach einer Methode operiert, die nicht zu den klassischen Antirefluxoperationen zählt, z.B. Vagotomie oder Magenteilresektion.



Die Stufen in dem Säulendiagramm der anatomischen Rekonstruktion (Abb.7) hat die gleiche Bedeutung wie in der Abbildung der Operationen (Abb.2). Daß keine Stufen bei der Fundoplikatio (Abb.6) erscheinen, liegt daran, daß kein Patient mit der Diagnose Paraoesophagealhernie nach dieser Methode operiert wurde. Daß der Oberbegriff "anatomische Rekonstruktionen" gewählt wurde, obwohl es sich in den meisten Fällen um die Fundophrenicopexie mit Hiatusschlitzeingang handelt, hängt mit der Namensgebung dieser Methode zusammen. Kümmerle und Höhle publizierten ihr Operationsverfahren 1972. Bis zu dieser Zeit hieß es noch überwiegend Gastropexie und tauchte erst 1972 als Fundophrenicopexie in den Arztbriefen auf.

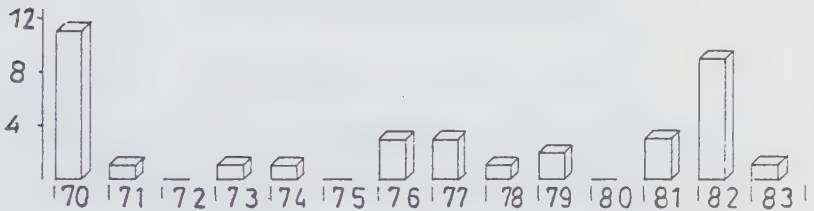


Abbildung 6: Fundoplicatio (n=36)

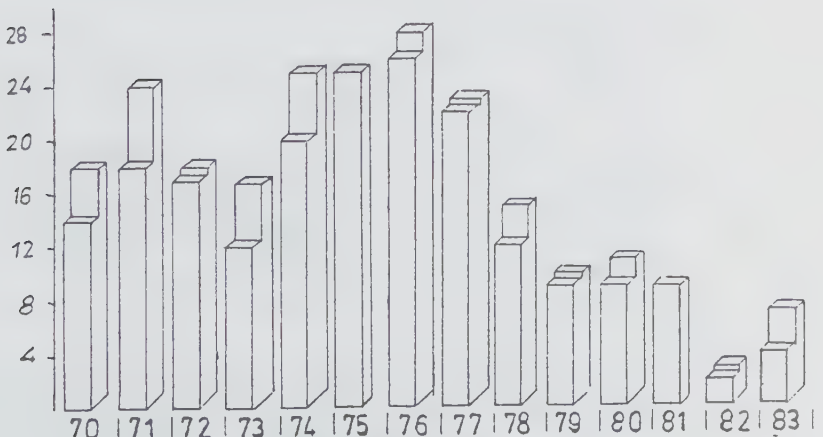


Abbildung 7: Anatomische Rekonstruktion (n=233)

83% der Fälle wurden einer Operation im Sinne einer anatomischen Rekonstruktion unterzogen. Am deutlichsten läßt sich an dieser Kurve die Abnahme der Operationshäufigkeit seit 1978 ablesen. Wurde 1976 noch durchschnittlich jeden Monat zweimal die Indikation zur Fundophrenicopexie aufgrund der Refluxkrankheit, wie sie aus den Daten der klinischen Dokumentation zu erfassen ist, gestellt, waren es 1982 noch drei Fälle, die im ganzen Jahr wegen der Refluxkrankheit operiert wurden. Daß die Fundoplikatio 1982 häufiger durchgeführt wurde, läßt einen Wandel in der Verfahrenswahl vermuten, der sich in zwei oder drei Jahren bei einer ähnlichen Untersuchung erhärten lassen könnte.

Aus der Literatur ist bekannt, daß die Fundoplikatio im Vergleich zur Fundophrenicopexie mit einer höheren postoperativen Morbidität und einem größeren Risiko von Nebenwirkungen verbunden ist. Anhand der Verweildauer in der Klinik wollten wir diese Erkenntnis bestätigen. Die Kurven in Abbildung 8 zeigen, daß 92% der Patienten, die sich einer Operation im Sinn einer anatomischen Operation unterzogen, spätestens nach 25 Tagen die Klinik verlassen hatten, im Vergleich zu 40% der Patienten, die sich einer Fundoplikatio unterzogen hatten und länger als 25 Tage in der Klinik bleiben mußten. Die krass unterschiedlichen Grundgesamtheiten, auf die sich diese Kurven beziehen, schränken ihre Aussagekraft ein. Es läßt sich aber die Tendenz erkennen, daß Patienten, die mit einer Fundophrenicopexie versorgt wurden, schneller die Klinik wieder verlassen können und daß es sich im Vergleich zur Fundoplikatio um ein Verfahren mit weniger Komplikationen handelt.

Von den operierten Patienten waren 141 Frauen und 140 Männer. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Refluxkrankheit etwa mit gleicher Wahrscheinlichkeit beide Geschlechter betrifft.

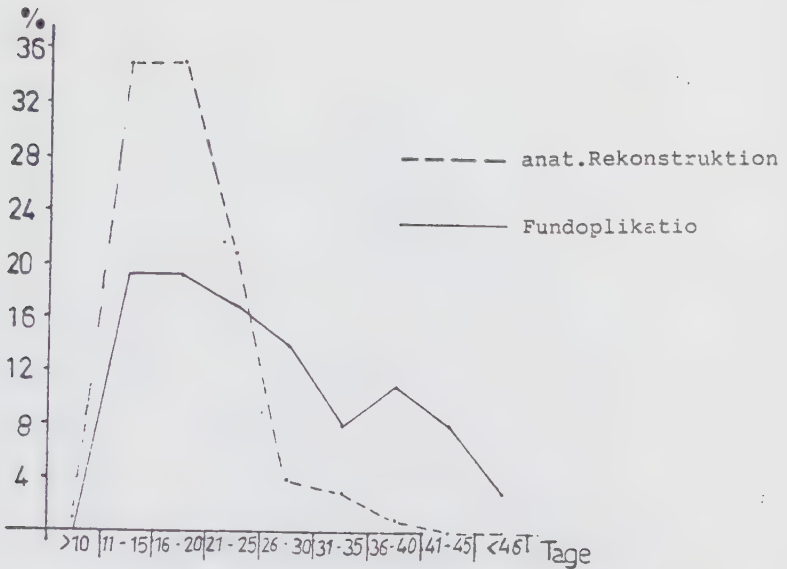


Abbildung 8: Verweildauer in der Klinik (n=269)

Als weiteres Ergebnis dieser Untersuchung bestätigte sich, daß es sich bei der Refluxkrankheit um eine Alterserkrankung handelt. Der Gipfel der Operationen (Abb.9) liegt zwischen 45 und 55 Jahren und fällt danach langsam ab. Oberhalb der Stufe in den meisten Säulen des Diagramms läßt sich der Anteil der Patienten mit Paraoesophagealhernie ablesen. Auch bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Alterserkrankung, wie das Diagramm zeigt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nach 1977 die Operationshäufigkeit der Refluxkrankheit deutlich abgenommen hat.

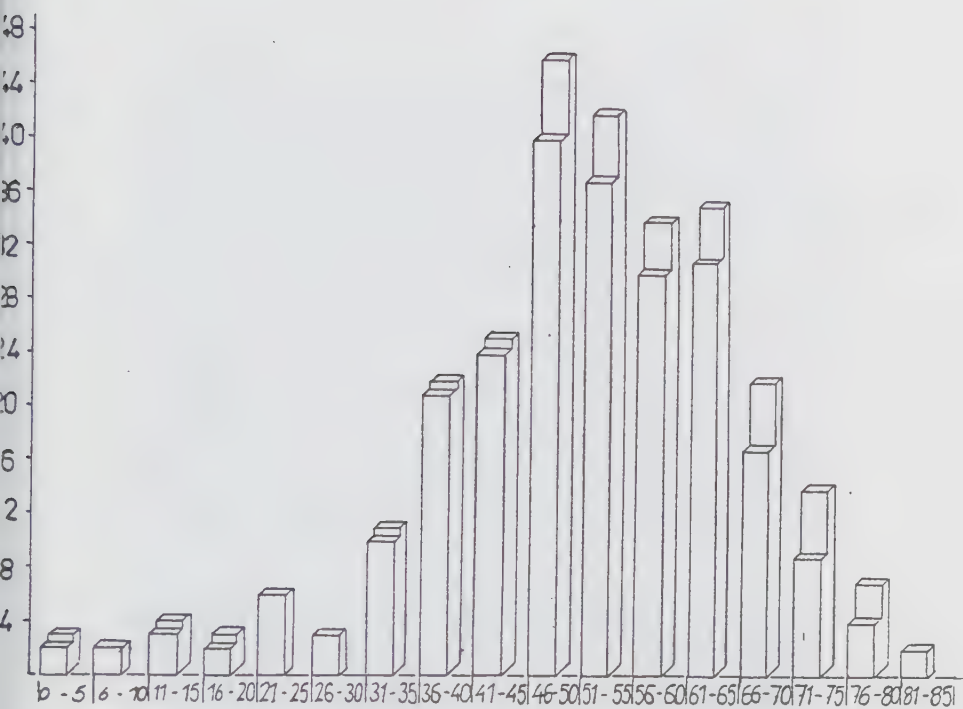


Abbildung 9: Altersverteilung (n=281)

6. DISKUSSION

Im Zusammenhang mit der ersten Frage, ob sich durch die Einführung der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten die Indikationsstellung zur Operation bei der Refluxkrankheit geändert hat, fällt die sprunghafte Abnahme der Operationsfrequenz seit 1978 im Einzugsgebiet der Universitätskliniken Mainz auf. Aus der Fülle der Literatur zur Refluxkrankheit läßt sich entnehmen, daß sich die Indikation zur Operation bei dieser Erkrankung in den letzten zwanzig Jahren mehrmals geändert hat. Unzureichende präoperative Diagnostik zur Verifizierung eines Refluxes und der Folgen einer Refluxkrankheit, "elegante" Operationsverfahren mit guten Ergebnissen und vor allem die pathophysiologischen Vorstellungen zur Bedeutung der Hiatusgleithernie hatten bis 1970 zu einer Operationseuphorie geführt, die darin gipfelte, "die präventive Operation der asymptomatischen Hiatushernie vorzuschlagen." (21) Erst die Erkenntnisse, daß

1. die Hiatushernie ein häufiger Befund in der Normalbevölkerung und keine Erkrankung darstellt (14,96),
2. die Lage der Kardie keinen Einfluß auf die Kompetenz des unteren Oesophagus sphincters hat (24) und
3. die Antirefluxoperationen mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen belastet sind (22),

führten zu einer zurückhaltenderen Indikationsstellung, die sich in der Abnahme der Operationsfrequenz seit 1970 widerspiegelt. (14)

"Die chirurgische Therapie muß in erster Linie die Refluxkrankheit verhindern und nicht die Bruchpforte verschließen", schreibt Eckmann (29) 1971. Er soll hier stellvertretend zitiert werden, weil er den Wandel der pathophysiologischen Vorstellungen

von der Orientierung an der topographischen Anatomie am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen zur Funktion der Kardialmuskulatur und der Refluxkrankheit zeigt, obwohl er den Gleitbruch noch für das Leitsymptom der Erkrankung hielt und die Operationsindikation aufgrund einer symptomatischen Hiatushernie stellte. Als Beispiel für die weitere Entwicklung können Allgöwer und Siewert genannt werden: "Nicht die Hiatushernie als anatomische Variation sondern die Folgen eines gastrooesophagealen Refluxes als pathophysiologische Konsequenz einer Kardialmuskulaturfunktionsstörung sind zu therapieren." (2) Sie sehen 1976 eine chirurgische Intervention als eindeutig indiziert, wenn Komplikationen eingetreten sind. "Aus operativ-technischen Gründen wäre es zweifellos wünschenswert, frühzeitiger im Verlauf der Refluxkrankheit einzugreifen." (2)

"In den Jahren 1976 und 1977 wurde in den westlichen Industrieländern der H_2 -Rezeptor-Antagonist Cimetidin zugelassen und so rasch bei so vielen Patienten eingesetzt wie kein neu eingeführtes Medikament zuvor." (66) Therapiestudien belegen, daß Cimetidin, verglichen mit Placebo, eine Refluxoesophagitis zur Abheilung bringen kann. Aufgrund der Nebenwirkungen der chirurgischen Intervention und der Heilungsaussicht der Refluxkrankheit durch H_2 -Rezeptoren-Antagonisten wurde die Indikationsstellung spezifiziert: "Bei komplizierter Refluxkrankheit (Grad IV-Oesophagitis) ist eine chirurgische Therapie indiziert. ... Bei unkomplizierter Oesophagitis, besonders beim Fehlen zirkulärer Epitheldefekte, ist primär eine konservative Therapie indiziert. Die Behandlung muß bis zum Abheilen des Epitheldefektes, mindestens 6 Wochen lang, durchgeführt werden." (55) Diese nach dem endoskopischen Befund gegliederten Kriterien zur Behandlung der Refluxkrankheit und die in den Therapiestudien belegte Wirkung der H_2 -Rezeptor-Antagonisten bei etwa einem Drittel der Patienten mit unkomplizierter

ter Refluxoesophagitis eine vollständige Heilung der Oesophagitis zu erreichen(55), scheint sich in der Praxis zu bewähren und ist eine Möglichkeit, die Abnahme der Operationshäufigkeit zu erklären.

Jedoch besteht eine Schwierigkeit dieser Arbeit darin, daß die Diagnosen der klinischen Basisdokumentation mit Ausnahme der "Refluxoesophagitis" nicht eindeutig die in Frage stehende Erkrankung erfassen. Es werden die verschiedenen Formen der Hiatushernie anstelle der Refluxkrankheit genannt. Da sich die derzeitigen pathogenetischen Vorstellungen zur Refluxkrankheit im Zeitraum der Untersuchung durchzusetzen begonnen haben - wie es in der Abbildung 4 sichtbar wird - da die operative Therapie diesen Wechsel weitgehend unberücksichtigt läßt und da schließlich die Art der Datendokumentation in einer retrospektiven Studie nur diese Form der Datensammlung zur Refluxkrankheit ermöglicht, ist es notwendig, daß klare Unterscheidungen getroffen werden.

"Im Zusammenhang mit der Refluxkrankheit interessiert die axiale Hiatushernie, bei welcher die gastrooesophageale Übergangszone in Richtung der Oesophagusachse ("axial") ins Mediastinum verlagert ist. Da die axiale Hiatushernie wegen der partiell retroperitonealen Lage des Magenfundus nur an einem Teil ihrer Zirkumferenz, d.h. ventral einen Bruchsack trägt, fällt sie in die Gruppe der Gleitbrüche."(15) Obwohl die Refluxkrankheit nur in seltenen Ausnahmefällen ohne axiale Hiatusgleithernie auftritt, und obwohl die Faktoren, die zur Inkontinenz des unteren Oesophagussphincters führen, nicht ausreichend bekannt sind, ist es heute nicht mehr zulässig, dieser anatomischen Abweichung Krankheitswert beizumessen. "Die axiale Hiatushernie ist die häufigste röntgenologisch und endoskopisch nachweisbare pathologische Veränderung am oberen Verdauungs-

trakt, die in 25 bis 30 Prozent aller Untersuchungen, auch bei gesunden Kontrollpersonen, gefunden wird. Somit dürfte es in der Bundesrepublik etwa 15 Millionen Hiatushernienträger geben. Über 80% aller Hiatushernienträger werden zufällig entdeckt; sie sind asymptomatisch und stellen bei kompetentem unterem Oesophagussphincter eine Normvariante dar, der, von Ausnahmen abgesehen, keine Bedeutung zukommt."(64)

Aufgrund der unklaren Begriffsbildung mußte die Hiatusgleithernie in dieser Untersuchung anstelle der Refluxkrankheit herangezogen werden. Dem Problem wurde zu entgegnen versucht, indem vom Gesamtmaterial nur die Patienten mit den Erstdiagnosen herangezogen wurden. Da es sich bei den Erstdiagnosen um die Erkrankung handelt, die für den Patienten und die Therapie im Vordergrund stand, ließ sich auf mehrfache Weise absichern:

1. Angehörige des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation kontrollierten sämtliche der über 4000 Erhebungsbögen der Chirurgischen Klinik des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für den Jahrgang 1973 und stellten fest, daß
 - a) die Verschlüsselung der Angaben korrekt war und
 - b) als Erstdiagnose die Krankheit angegeben war, die zur Aufnahme in die Klinik führte.
2. Annähernd vollständige Kontrolle der Akten der Patienten, die eine der aufgeführten Krankheiten als Zweitdiagnose aufgeführt hatten, ergab, daß in keinem Fall die Refluxkrankheit das erste Ziel der therapeutischen Bemühungen war und
3. bewiesen die Arztbriefe zu allen 395 Patienten, die in diese Untersuchung aufgenommen wurden,

daß die angegebene Diagnose für die Therapie im Vordergrund stand.

Durch die Einbeziehung der Operationsmethoden wurden die Ergebnisse der Arbeit zusätzlich abgesichert.

Anders als bei der Hiatusgleithernie liegen die Verhältnisse bei der Paraoesophagealhernie, worunter hier auch die Mischhernie fällt. Man findet einen Vorfall von mehr oder weniger großen Magenanteilen durch den Hiatus oesophageus. Im Gegensatz zur axialen Gleithernie findet man bei der Paraoesophagealhernie einen vollständigen Bruchsack und eine normale Lage der Kardia; und erst bei der Mischhernie einen zusätzlichen Gleitbruch am Übergang zwischen Magen und Speiseröhre. Diese Bruchform ist sehr viel seltener als die axiale Hiatusgleithernie. In retrospektiven Untersuchungen fand Allison bei 898 Patienten mit Hiatushernien 95 Paraoesophagealhernien(4) und Hill beobachtete bei 149 Hiatushernienpatienten sieben mit einer Paraoesophagealhernie(45). In unserer Untersuchung wurden von 281 Patienten 38 unter einer Diagnose operiert, die mit der Paraoesophagealhernie in Zusammenhang stand.

Ursache möglicher Beschwerden und Komplikationen ist einerseits der Druck in den thorakal gelegenen Magenanteilen und andererseits die Verlagerung und Kompression benachbarter Organe. Als Symptome können auftreten: epigastrisches Druck- oder Völlegefühl, Angina-pectoris-artige Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen, weiterhin Atemnot oder Tachykardie oder infolge Vagusreizung Brachykardie und/oder Hypotonie und schließlich selten Phasen von Dysphagie oder schwerer Singultus durch Einklemmung des N. phrenicus. Als akute, chronische oder intermittierende Komplikationen beobachtet man: Anämie.

Magenpassagebehinderungen oder Lungenerkrankungen und selten Incarceration und Strangulation, die zur lebensgefährlichen Magenwandnekrose führen können. Aus diesen Erfahrungen heraus stellt die Paraoesophagealhernie auch ohne Beschwerden in den meisten Fällen ein therapiebedürftiges Krankheitsbild dar, das mit gutem Erfolg chirurgisch angegangen wird.(1) Besonders die Mischform tritt häufig zusammen mit der Refluxkrankheit auf. Diese Beobachtung im Zusammenhang mit dem Wandel der pathophysiologischen Vorstellungen der Refluxkrankheit ließ uns diese Krankheit mit in die Untersuchung aufnehmen. Daß die Paraoesophagealhernie in den meisten Fällen für sich allein eine Indikation zur Operation darstellt und daß sie nur bedingt dafür erhalten kann, hinter ihr die Refluxkrankheit zu vermuten, wurde dadurch berücksichtigt, daß in den Darstellungen der Ergebnisse die Zahlen, die sich am ehesten auf die axiale Hiatusgleithernie als Synonym für die Refluxkrankheit beziehen, sich von den Zahlen, die eher mit der Paraoesophagealhernie zusammenhängen, klar unterscheiden haben. Der Vergleich zwischen dem Histiogramm in Abbildung 2 und den Kurven in Abbildung 5 zeigt auch, daß die Einbeziehung der Paraoesophagealhernie das Ergebnis der Arbeit nicht verändert; denn es handelt sich um ein seltenes Krankheitsbild, das über die Jahre verteilt etwa mit gleicher Wahrscheinlichkeit vorkommt, während die Operationshäufigkeit der Refluxkrankheit, auch wenn man die Paraoesophagealhernie nicht ausklammert, deutlich abgenommen hat.

Zur zweiten Frage, ob ein Einfluß der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten auf die Verfahrenswahl zur Operation bei der Refluxkrankheit festzustellen ist, müssen die Abbildungen 7 und 8 genauer betrachtet werden. Während die Operationen nach dem Prinzip der anatomischen Rekonstruktion parallel zur Abnahme der Operationsfrequenz abnehmen - und dies, obwohl die Paraoesophagealhernien nur nach diesem Prinzip operiert werden - ist diese Tendenz für die Fundoplikatio nicht festzustellen. Im Gegenteil, im Jahr 1982 wurden die meisten Patienten, die wegen einer der aufgeführten Krankheiten operiert werden mußten, einer Fundoplikatio unterzogen. "Die höhere postoperative Morbidität nach Fundoplikatio sollte Anlaß sein, dieses unstrittig effektive Verfahren zur Refluxverhütung nur dann anzuwenden, wenn die weniger belastende Fundophrenicopexie mit Hiatusschlitzeinengung nicht indiziert ist. Wir sehen unser Pexieverfahren und die Fundoplikatio demnach nicht als konkurrierende Operationsverfahren bei gleicher Indikation an, sondern behandeln unterschiedliche Stadien und Schweregrade der Refluxkrankheit mit unterschiedlichen Operationsmethoden."(52) Kümmerle, der Autor dieser Zeilen, stellt die Indikation zu einer Antirefluxplastik bei der Refluxkrankheit ohne anatomische Unregelmäßigkeiten, aber auch bei einer höher gelegenen peptischen Stenose und vor allem beim Endobrachyoesophagus. "In allen übrigen Fällen von Refluxkrankheit mit den Oesophagitisstadien I bis IV ist nach unseren Erfahrungen eine Fundophrenicopexie ausreichend."(52)

Wenn die Häufigkeit der Operationen nach dem Prinzip der Fundophrenicopexie mit Hiatusschlitzeinengung abnimmt, die Häufigkeit der Fundoplikatio aber gleichbleibt oder - wie im Jahr 1982 - zunimmt, dann weist das darauf hin, daß heute geringere Stadien (I und II) nicht mehr operiert werden und daß vermehrt ein Operationsverfahren

gewählt wird, das mit größter Wahrscheinlichkeit den pathologischen Reflux unterbindet und ein Rezidiv verhindert - dies ist die Fundoplikatio.

Diese Entwicklung verlief nicht kontinuierlich über Jahre hinweg, sondern man beobachtet in der Kurve der anatomischen Rekonstruktionen eine sprunghafte Abnahme seit 1978. Neben anderen Einflüssen ist hierfür die Einführung und rasche Verbreitung der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten verantwortlich zu machen.

Zur letzten Frage, ob es noch andere Parameter mit Einfluß auf Indikation und Verfahrenswahl gibt, wurde bereits bei der Besprechung der Indikation zur Operation der Wandel der pathophysiologischen Vorstellungen deutlich: "Versucht man einmal, die Literatur der letzten 30 Jahre quantitativ zu analysieren, so wird ein Umdenkungsprozeß dokumentierbar: während in den Jahren 1945-1960 noch in 94% aller Publikationen die axiale Hiatushernie als Operationsindikation genannt wird, so wird heute in 74% aller Publikationen die Refluxkrankheit als chirurgische Indikation angegeben. Diese Zahlen sind äußeres Zeichen dafür, daß die ... pathophysiologischen Fakten in den letzten Jahren Eingang in die Klinik gefunden haben", (78) schreibt Siewert 1978. Diese Entwicklung ist in dieser Arbeit an den Kurven in Abbildung 4 abzulesen. Man sieht, daß die Diagnose "Refluxoesophagitis" zugenommen hat, während die axiale Hiatusgleithernie als Indikation zur Operation rückläufig ist. Sowohl das Säulendiagramm der Erstdiagnosen (Abb.1) als auch die Kurve der Operationshäufigkeit (Abb.5) zeigt in den Jahren 1972 und 1973 eine muldenförmige Absenkung. Möglicherweise ist diese Abnahme der Aufnahmefrequenz und der Operationshäufigkeit der Einfluß des veränderten pathophysiologischen Denkens von der Bedeutung der Hiatushernie. Da in dieser Zeit die konservativen Therapiemöglichkeiten

nicht erweitert wurden, läßt sich der Anstieg der Operationsfrequenz in den Jahren 1974 bis 1977 möglicherweise als Ausdruck für die Überlegenheit des chirurgischen Vorgehens, eine manifeste Refluxoesophagitis zur Abheilung zu bringen, werten. Experimentell wurde diese Überlegenheit 1974 von Behar(9) begründet.

Ein weiterer Einfluß auf die Operationsfrequenz wird in der Umfrage unter Schweizer Chirurgen im Jahr 1977(20) sichtbar: parallel zum Wandel des pathophysiologischen Denkens gewinnen diagnostische Maßnahmen zur Objektivierung der Refluxkrankheit an Bedeutung. Neben der Standardradiologie sind das: Refluxprovokationstests, in geringem Umfang ph-Metrie und Manometrie und vor allem die Endoskopie. Die Möglichkeit der endoskopischen Untersuchung mit flexiblen Instrumenten, wie sie seit Mitte der 70er Jahre besteht, läßt es zu, bei verringerter Komplikationsgefahr Speiseröhre, Magen und Duodenum in einem Untersuchungsgang zu begutachten und mit Hilfe von Biopsien pathologische Befunde histologisch abzuklären. Aber weder die allmählich sich durchsetzenden pathophysiologischen Erkenntnisse noch die Verfeinerung der diagnostischen Maßnahmen und ihre Anwendung zur präoperativen Objektivierung der Refluxkrankheit und Sicherung der Operationsindikation erklären den sprunghaften Abfall der Operationsfrequenz seit 1978. Im Untersuchungszeitraum wurden drei Medikamente neu eingeführt: Cimetidin (im Juni 1977), Domperidon (im September 1979) und Sucralfat (im März 1982). Nur der H_2 -Rezeptoren-Antagonist Cimetidin kann zur Erklärung der Abnahme der Operationshäufigkeit herangezogen werden. Für Domperidon liegt keine Studie vor, die eine Cimetidin vergleichbare Abheilungsrate nachweisen würden, und Sucralfat ist zu neu auf dem Markt, um innerhalb der Methodik dieser Arbeit einen Einfluß auf die Operationsfrequenz im Jahr 1978 haben zu können.

Obwohl die Gründe für das Auftreten eines pathologisch gesteigerten Refluxes letztlich nicht geklärt sind, scheint es von verschiedenen, sich beeinflussenden Faktoren abhängig zu sein, die in ihrer Bedeutung von einem Individuum zum anderen variieren können. Unter diesen Umständen ist es schwer, bei dieser heterogenen Gruppe von Patienten mit Refluxkrankheit den Einfluß der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten auf die Operationsfrequenz zu zeigen. Die Ergebnisse dieser Arbeit fügen sich ein in den Wandel der pathologischen Vorstellungen zur Refluxkrankheit und in die Verbesserung der präoperativen Diagnostik, vor allem durch die Einführung und Anwendung der Endoskopie mit flexiblen Instrumenten. Aber die Einführung und rasche Verbreitung der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten sind dafür verantwortlich zu machen, daß die Indikation zur Operation sich so rasch ändern konnte, daß seit 1978 die Zahl der chirurgischen Eingriffe wegen Refluxkrankheit sprunghaft abgenommen hat und seitdem auf niedrigem Niveau geblieben ist.

Mit dieser Entwicklung läßt sich der drastische Rückgang der Zahl der Operationen wegen Ulcuskrankheit vergleichen, der seit der Einführung des H_2 -Rezeptoren-Antagonisten Cimetidin in den westlichen Industrieländern zu verzeichnen ist, und vor allem auf der Abnahme der Operationsfrequenz wegen des unkomplizierten Ulcus duodeni beruht.(66)

Sollten sich die Beobachtungen von Koelz und Mitarbeiter(50) bestätigen lassen, daß auch die Refluxoesophagitis im Stadium IV gut auf Ranitidin - dem neuen H_2 -Rezeptoren-Antagonisten - anspricht, dann wird möglicherweise in den nächsten Jahren die Operationsfrequenz weiter sinken, da nur noch die Patienten operiert werden, bei denen die konservativen Therapiemöglichkeiten versagt haben und/oder die auf eine schnelle und eingreifende Beseitigung ihres Leidens drängen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1970 bis 1983 wurden insgesamt 671 stationäre Aufnahmen in die Chirurgischen Kliniken der Universitätsklinik Mainz wegen einer Erkrankung im Zusammenhang mit der Refluxkrankheit der Speiseröhre dokumentiert. 395 Fälle hatten eine dieser Erkrankungen als Erstdiagnose. 281 Patienten wurden wegen der Refluxkrankheit operiert.

Die Verteilung der Operationen auf die einzelnen Jahrgänge läßt eine deutliche Abnahme der Operationsfrequenz seit 1978 erkennen. Durch Einbeziehung der Operationsmethoden wird dieses Ergebnis abgesichert.

Der Einfluß der H_2 -Rezeptoren-Antagonisten auf Indikation und Verfahrenswahl wird im Zusammenhang mit dem Wandel der pathophysiologischen Vorstellungen zur Refluxkrankheit und der Verbesserung der präoperativen Diagnostik, vor allem durch die Endoskopie mit flexiblen Instrumenten diskutiert.

Literaturverzeichnis

- (1) Akovbiantz A., D. Ackermann: Indikation zur Therapie der paraoesophagealen Hiatushernie (inklusive Mischhernie)
In (17) 1981 S. 408-423
- (2) Allgöwer M., R. Siewert: Refluxoesophagitis
Langenbecks Arch Chir 341 (1976) S. 231-237
- (3) Allison P.R.: Hiatus Hernia: (A 20-year Retrospective Survey) Ann Surg 178 (1973) S. 273-275
- (4) Allison P.R.: Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair
Surg Gynecol Obstet 92 (1951) S. 419-431
- (5) Bahadorzadeh K., P.H. Jordan: Evaluation of the Nissen Fundoplication for Treatment of Hiatal Hernia
Ann Surg 181 (1975) S. 402-408
- (6) Balison J.R., E.R. Woodward: Effect of Hiatus Hernia Repair and Truncal Vagotomy on Human Lower Esophageal Sphincter Pressures
Ann Surg 177 (1973) S. 554-559
- (7) Bauer H.: Vagotomie
In (17) 1981 S. 239-258
- (8) Behar J., D.L. Brand, F.C. Brown, D.O. Castell, S. Cohen, R.J. Crossley, C.E. Pope II, C.S. Winans: Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux - A double blind controlled trial
Gastroenterology 74 (1978) S. 441-448
- (9) Behar J., D.G. Sheahan, P. Biancani, H.M. Spiro, E.H. Storer: Medical and surgical management of reflux esophagitis
N Engl J Med 293 (1975) S. 263-268
- (10) Behar J.: Surgical treatment of reflux esophagitis: How well does it work?
Gastroenterology 77 (1979) S. 183-184
- (11) Bennett J.R., G. Buckton, H.D. Martin: Cimetidine in gastro-oesophageal reflux
Digestion 26 (1983) S. 166-172
- (12) Berstad A.: Overview of ranitidine in reflux oesophagitis: its effect on symptoms, endoscopic appearance and histology. In: J.J. Misiewicz and K.G. Wormsley (eds.): The Clinical Use of Ranitidine
The Medicine Publishing Foundation, Oxford, U.K. (1982) S. 297-304

- (13) Flackwell J.N., R.C. Heading, M.R. Fettes: Effects of Domperidone on Lower Oesophageal Sphincter Pressure and Gastro-oesophageal Reflux in Patients with Peptic Oesophagitis
Progress with Domperidone, A Gastrokinetic and Anti-emetic Agent: Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 36 (1981) S. 57-65
- (14) Blum A.L., J.R. Siewert: Hat die axiale Hiatushernie einen Krankheitswert?
Schweiz med Wschr 109 (1979) 1977-1981
- (15) Blum A.L., R. Siewert: Hiatushernie, Refluxkrankheit und Refluxösophagitis
Internist 18 (1977) S. 423-435
- (16) Blum A.L.: Die Refluxkrankheit aus internistischer Sicht
Chirurg 49 (1978) S. 129-136
- (17) Blum A.L., J.R. Siewert (Hrsg.): Refluxtherapie
Springer, Berlin Heidelberg New York 1981
- (18) Brand D.L., I.R. Eastwood, D. Martin, W.B. Carter, C.E. Pope II: Esophageal symptoms, manometry, and histology before and after antireflux surgery
Gastroenterology 76 (1979) S. 1393-1401
- (19) Breen K.J., P.V. Desmond, G. Whelan: Treatment of reflux oesophagitis - A randomized, controlled evaluation of cimetidine
Med J Aust 2 (1983) S. 555-556
- (20) Brühlmann T., H. Brühlmann-Keller, R. Thalmann, A. Sonnenberg, P. Schmid, A.L. Blum: Chirurgische Therapie der axialen Hiatushernie und Refluxkrankheit - I. Resultat einer Umfrage unter den Schweizer Chirurgen 1977
Schweiz med Wschr 108 (1978) S. 1413-1420
- (21) Brühlmann-Keller H., T. Brühlmann, R. Siewert, A.L. Blum: Chirurgische Therapie der axialen Hiatushernie und Refluxkrankheit - II. Die Schweizer Umfrage aus der Sicht der historischen Entwicklung
Schweiz med Wschr 108 (1978) S. 1465-1469
- (22) Bucher P., G. Lepsien, A. Sonnenberg, A.L. Blum: Verlauf und Prognose der Refluxkrankheit bei konservativer und chirurgischer Behandlung
Schweiz med Wschr 108 (1978) S. 2072-2078
- (23) Bushkin F.L., C.L. Neustein, T.H. Parker, E.R. Woodward: Nissen Fundoplication for Reflux Peptic Esophagitis
Ann Surg 185 (1977) S. 672-675

- (24) Cohen S., L.D. Harris: Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter?
N Engl J Med 284 (1971) S. 1053-1057
- (25) DeMeester T.R., L.F. Johnson, A.H. Kent: Evaluation of Current Operations for the Prevention of Gastroesophageal Reflux
Ann Surg 180 (1974) S. 511-523
- (26) Dimarino A.J., E. Rosato, F. Rosato, S. Cohen: Improvement in Lower Esophageal Sphincter Pressure Following Surgery for Complicated Gastroesophageal Reflux
Ann Surg 181 (1975) S. 239-242
- (27) Earlam R.: Die chirurgische Behandlung der Hiatushernie
Internist 20 (1979) S. 30-35
- (28) Earlam R.: Magenresektion (distale Magenresektion, Pyloroplastik, Roux-Y-Ableitung etc.)
In: (17) 1981 S. 259-268
- (29) Eckmann L.: Die Operationsindikation der Hiatushernie
Schweiz med Wschr 101 (1971) S. 1533-1537
- (30) Elster K.: Morphologie der Refluxoesophagitis
Langenbecks Arch Chir 347 (1978) S. 267-270
- (31) Farrell R.L., G.T. Roling, D.O. Castell: Cholinergic Therapy of Chronic Heartburn - A Controlled Trial
Ann Intern Med 80 (1974) S. 573-576
- (32) Farrell R.L., R.H. Higgs, D.O. Castell: Dynamics of the lower esophageal high pressure zone before and after Belsey Fundoplasty
Gastroenterology 66 (1974) A36/690
- (33) Feifel G.: Chirurgisch bedeutsame Folgezustände nach Vagotomie
Langenbecks Arch Chir 352 (1980) S. 133-136
- (34) Ferguson R., M.W. Dronfield, M. Atkinson: Cimetidine in treatment of reflux oesophagitis with peptic stricture
Br Med J 2 (1979) S.472-474
- (35) Förster C.F., T.R. Weihrauch, K.D. Höhle: Der Effekt der Hiatusschlitzeinengung und Fundopexie auf das untere oesophageale Verschlusssegment (L.E.S.)
Langenbecks Arch Chir 342 (1976) S. 598
- (36) Girardi M.G., A.L. Blum: Refluxkrankheit - ein akzeptiertes Krankheitsbild? Ergebnisse einer Umfrage bei praktizierenden Ärzten
In: (17) 1981 S. 2-9

- (37) Goethals C.: Domperidone in the treatment of post-prandial symptoms suggestive of gastroesophageal reflux
Curr Therap Res 26 (1979) S. 874-880
- (38) Gordon S.J., R.E. Joseph: Domperidone in patients with post-prandial upper gastrointestinal distress
Progress with Domperidone, A Gastrokinetic and Anti-emetic Agent: Royal society of Medicine International Congress and Symposium Series 36 (1981) S. 67-75
- (39) Goy J.A., J.H. Maynard, W.M. McNaughton, A. O'Shea: Ranitidine and placebo in the treatment of reflux oesophagitis - A double-blind randomized trial
Med J Aust 2 (1983) S. 558-561
- (40) Graham D.Y., J.L. Smith: Antazida - Ihr Standort in der Klinischen Medizin
extracta gastroenterologica 12 (1983) S. 17-24
- (41) Grönninger J., M. Rothmund: Anatomische Rekonstruktionen
In: (17) 1981 S. 269-282
- (42) Guslandi M., P.A. Testoni, S. Passaretti, E. Masci, E. Ballarin, G. Ronchi, A. Tittobello: Ranitidine vs Metoclopramide in the Medical Treatment of Reflux Esophagitis
Hepato-enterol 30 (1983) S. 96-98
- (43) Hagenmüller F.: Allgemeine Maßnahmen
In: (17) 1981 S. 143-153
- (44) Heil T., P. Mattes, W. Klein: Gibt es eine charakteristische Befundkonstellation in der Oesophagusfunktionsdiagnostik nach refluxverhütenden Operationen?
Chirurg 50 (1979) S. 686-689
- (45) Hill L.D.: An Effective Operation for Hiatal Hernia: An Eight Year Appraisal
Ann Surg 166 (1967) S. 681-692
- (46) Holtermüller K.H.: Antacida
In: (17) 1981 S. 166-169
- (47) Holtermüller K.H.: Renaissance der Antazida?
Dtsch Ärztebl 47 (1979) S. 3117 - 3123
- (48) Ismail-Beigi F., P.F. Horton, C.E. Pope II: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man
Gastroenterology 58 (1970) S. 163-174
- (49) Koelz H.R., R. Birchler, B. Bron, G. Delmore, M. Frey, J.J. Convers, F. Halter, B. Hammer, G. Miller, S. Realini, A.L. Blum: Behandlung der Refluxösophagitis mit Ranitidin
Schweiz med Wschr 112 (1982) S. 1901-1904

- (51) Kothari T., J.C. Mangla, T.M.S. Kalra: Barrett's Ulcer and Treatment With Cimetidine
Arch Intern Med 140 (1980) S. 475-477
- (52) Kümmerle F., J. Grönniger: Refluxoesophagitis - Operations-taktik beim Erwachsenen: Pexieverfahren
Langenbecks Arch Chir 347 (1978) S. 305-310
- (53) Larraín A., A. Csendes, C.E. Pope II: Surgical correction of reflux: An effective therapy for esophageal strictures
Gastroenterology: 69 (1975) S. 578-583
- (54) Leonardi H.K., F.H. Ellis, J. Cormack, M. Gorrilla: Experimental fundoplication: Comparison of results of different techniques
Surgery 82 (1977) S. 514-520
- (55) Lepsien G., A. Sonnenberg, W. Berges, K.B. Weber, M. Wienbeck, J.R. Siewert, A.L. Blum: Die Behandlung der Refluxösophagitis mit Cimetidin
Dtsch med Wschr 104 (1979) S. 901-906
- (56) Lipshutz W.H., R.J. Eckert, R.D. Gaskins, D.E. Blanton, W.M. Lukash: Normal lower-esophageal-sphincter function after surgical treatment of gastroesophageal reflux
N Engl J Med 291 (1974) S. 1107-1110
- (57) Madangopalan N., N. Ravi, V.V. Ravi, K. Raghuram: Clinical Evaluation of Efficacy of Domperidone in Reflux Oesophagitis and Non Ulcer Dyspepsia
Indian Practitioner 34 (1981) S. 481-490
- (58) Marks I.N., I.M. Samloff, M. Äärimala, M. Siurala: Sucralfat - Neue Aspekte in der Therapie von Ulzera und Läsionen
Edition Medizin, Weinheim - Deerfield Beach, Florida - Basel 1983
- (59) McCallum R.W., A.F. Ippoliti, C. Cooney, R.A.L. Sturdevant: A controlled trial of Metoclopramide in symptomatic gastroesophageal reflux
N Engl J Med 296 (1977) S. 354-357
- (60) Nissen R., M. Rossetti, R. Siewert: 20 Jahre Behandlung der Refluxkrankheit mit Fundoplication
Chirurg 48 (1977) S. 634-639
- (61) Ottenjann R.: Indikation zur konservativen Therapie der Refluxoesophagitis
Langenbecks Arch Chir 347 (1978) S. 285-287
- (62) Polk H.C.: Fundoplication for Reflux Esophagitis: Misadventures with the Operation of Choice
Ann surg 183 (1976) S. 645-649

- (63) Powell-Jackson P., H. Barkley, T.C. Northfield: Effect of Cimetidine in symptomatic gastro-esophageal reflux
Lancet II (1978) S. 1068-1069
- (64) Rösch W.: Hiatushernie - gastroösophagealer Prolaps - Mallory-Weiss-Syndrom - spontane Ösophagusruptur
Dtsch med Wschr 103 (1978) S. 427-430
- (65) Rossetti M.: Refluxoesophagitis - Operationstaktik beim Erwachsenen: Fundoplicatio
Langenbecks Arch Chir 347 (1978) S. 299-304
- (66) Rothmund M.: Cimetidin und Ulcus-Chirurgie
Dtsch med Wschr 108 (1983) S. 483-484
- (67) Saco L.S., R.C. Orlando, S.L. Levinson, E.M. Bozyski, J.D. Jones, J.T. Frakes: Double-Blind-Controlled Trial of Bethanechol and Antacid Versus Placebo and Antacid in the Treatment of Erosive Esophagitis
Gastroenterology 82 (1983) S. 1369-1373
- (68) Savary M., G. Miller: Der Oesophagus - Lehrbuch und endoskopischer Atlas
Gassmann, Solothurn 1977
- (69) Schildberg F.W., J. Witte, F.J. Stücker: Refluxbedingte Ösophagusstenosen
Chirurg 49 (1978) S. 146-154
- (70) Sherbaniuk F., R. Wensel, A. Trautman, M. Grace, P. Kirdeikis, L. Jewell, P. Paré, D. Lévesque, A. Farley, A. Archambault, A.B. R. Thomson: Ranitidine in the short-term management of symptomatic gastro-oesophageal reflux
In: J.J. Misiewicz and K.G. Wormsley (eds.): The Clinical Use of Ranitidine
The Medicine Publishing Foundation, Oxford, U.K., (1982), S. 283-292
- (71) Siegrist P.W., G.J. Krejs, A.L. Blum: Symptomatik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit
Dtsch med Wschr 99 (1974) S. 2088-2094
- (72) Siewert R.: Chirurgische Aspekte nach Resektionen an Magen und Oesophagus
Langenbecks Arch Chir 352 (1980) S. 125-132
- (73) Siewert R., H.F. Weiser, G. Lepsien, H.J. Peiper: Endobrachyoesophagus und Adenocarcinom der Speiseröhre
Chirurg 50 (1979) S. 676-680
- (74) Siewert R., H.M. Jennewein, F. Waldeck, H.J. Peiper: Experimentelle und klinische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der fundoplicatio
Langenbecks Arch Chir 333 (1973) S. 5-22

- (75) Siewert J.R., G. Lepsien: Fundoplicatio (inklusive Operation nach Belsey, Hill und Collis)
In: (17) 1981 S. 283-311
- (76) Siewert R., H.J. Peiper: Funktionsgerechte chirurgische Therapie der Komplikationen des Endobrachyoesophagus (speziell peptische Oesophagusstenose)
Langenbecks Arch Chir 342 (1976) S. 598-599
- (77) Siewert R., H.J. Wallat, H. Krtsch, H.J. Peiper: Klinische Ergebnisse der Fundoplicatio
Langenbecks Arch Chir 338 (1975) S. 9-26
- (78) Siewert R.: Operative Behandlung der Refluxkrankheit
Chirurg 49 (1978) S. 137-145
- (79) Siewert R.: Refluxoesophagitis - Behandlungsindikation: operativ
Langenbecks Arch Chir 347 (1978) S. 288-296
- (80) Siewert R., G. Lepsien, H.F. Weiser, G. Schattenmann, H.J. Peiper: Das Teleskop-Phänomen - Eine Komplikationsmöglichkeit nach Fundoplicatio
Chirurg 48 (1977) S. 640-645
- (81) Simon B., P. Müller, H.G. Dammann: Cimetidin, Ranitidin und Famotidin: eine vergleichende Wertung
Inn Med 11 (1984) S. 81-84
- (82) Simon B., P. Müller, H.G. Dammann: Cimetidin gegen Ulkus: Gibt's da bald was Besseres?
Medical Tribune 17 (1982) S. 54-56
- (83) Simon B., P. Müller, H.G. Dammann: H₂-Rezeptor-Antagonisten: Vergleichsstudie über Nebenwirkungen und Verträglichkeit
diagnostik & intensivtherapie 6 (1981) Sonderdruck
- (84) Sonnenberg A.: Epidemiologie und Spontanverlauf der Refluxkrankheit
In: (17) 1981 S. 85-106
- (85) Stanciu C., J.R. Bennett: Alginate/Antacid in the reduction of gastro-esophageal reflux
Lancet I (1974) S. 109-111
- (86) Tytgat G.N.: Cimetidin
In: (17) 1981 S. 170-192
- (87) Valenzuela J.E.: Effects of Domperidone on the Symptoms of Reflux Oesophagitis
Progress with Domperidone, A Gastrokinetic and Anti-emetic Agent: Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 36 (1981)

- (88) Vanovski B., P. Davcev, V. Bidikov: Die Bedeutung der Ösophagusbiopsie für die Feststellung einer Reflux-Ösophagitis
extracta gastroenterologica 11 (1982) S. 311-316
- (89) Vansant J.H., J.W. Baker: Complications of Vagotomy in the Treatment of Hiatal Hernia
Ann Surg 183 (1976) S. 629-634
- (90) Weihrauch T.R.: Motilitätswirksame Medikamente
In: (17) 1981 S. 193-210
- (91) Weiser H.F., A. Hölscher, J.R. Siewert: Gastro-Ösophagealer Reflux: Besteht eine Korrelation zwischen Refluxausmaß und Refluxfolgen?
Dtsch med Wschr 108 (1983) S. 930-935
- (92) Weiser H.F., F. Pace, G. Lepsien, S.A. Müller-Lissner, A.L. Blum, J.R. Siewert: Gastroösophagealer Reflux - was ist physiologisch?
Dtsch med Wschr 107 (1982) S. 366-370
- (93) Weiss W., H. Brunner, G.R. Büttner, M. Gabor, S. Miederer, A. Mittelstaedt, M. Olbermann, K. Schwamberger, L. Witzel: Therapie der Refluxösophagitis mit Sucralfat
Dtsch med Wschr 108 (1983) S. 1706-1777
- (94) Wesdorp E., J. Bartelsman, K. Pape, W. Dekker, G.N. Tytgat: Oral Cimetidine in reflux esophagitis: A double blind controlled trial
Gastroenterology 74 (1978) S. 821-824
- (95) Wesdorp E., W. Dekker, E.C. Klinkenberg-Knol: Treatment of reflux oesophagitis with ranitidine
Gut 24 (1983) S. 921-924
- (96) Wienbeck M.: Axiale Hiatushernie - operieren oder nicht operieren?
Internist 20 (1979) S. 36-38
- (97) Wienbeck M., R. Siewert: Diagnostische und therapeutische Probleme nach Ösophagus-Operationen
Internist 17 (1976) S. 290-301

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Rothmund für die Vergabe des Themas dieser Dissertation und seine geduldige Förderung während der Arbeit.

Herrn Dr. Schicketanz danke ich für seine Anregungen in allen Fragen, die die Statistik und Dokumentation betreffen.

Herrn Dr. Fuhr danke ich für seine Hilfe bei der Beschaffung der Literatur.

Für ihre Hilfe bei der Abfassung der Arbeit danke ich Frau Bräuning und Frau Hohberg.

Lebenslauf

Name: B r i x i u s geb. Krinke
Vorname: Thomas
geboren am 16. 10. 1956 in Düsseldorf
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder
Eltern: Dietmar Krinke, Dipl.-Ing. FH
Gertrud Krinke geb. Vonneguth,
Apothekerin
Wohnung: Jakob-Steffan-Strasse 17
6500 Mainz 1

Schulbildung

1962 - 1966 Grundschole in Nieukerk b. Geldern
1966 - 1976 Altsprachliches und musisches
Gymnasium Gaesdonck b. Goch
Abschluß: Abitur

Studium

1977 - 1980 Humanmedizin an der Freien Univer-
sität in Berlin
1980 - 1984 Humanmedizin an der Johannes Guten-
berg-Universität in Mainz
1983 - 1984 Praktisches Jahr in den Dr. Horst
Schmidt-Kliniken, Wiesbaden
Abschluß: III. Staatsexamen
(17.4.1984), Approbation

Sonstiges

Juli 1976 - Okt. 1977 Zivildienst im Hedwig-Dransfeld-
Haus in Bendorf
Sept. 1983 Beginn der Ausbildung in Klienten-
zentrierter Gesprächspsychotherapie
Juli - Okt. 1984 Tätigkeit als Lehrer an der Kinder-
krankenschwesternschule in Wiesbaden
Nov. 1984 - Febr. 1985 Assistenzarzt in einer ärztlichen
Gruppenpraxis in Mainz

Mainz, im Februar 1985

Thomas Brixius

